



Rendimiento del estudio de líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis en adultos mayores de 18 años con prueba treponémica positiva en sangre y síntomas relacionados a sistema nervioso central. Revisión sistemática.

Norma Tatiana López González

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C, Colombia
2019

**Rendimiento del estudio de líquido
cefalorraquídeo para el diagnóstico de neuro
sífilis en adultos mayores de 18 años con prueba
treponémica positiva en sangre y síntomas
relacionados a sistema nervioso central.
Revisión sistemática**

Norma Tatiana López González

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Neurología Clínica

Directores:

Dr. Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Médico Internista, Infectólogo, Msc. Epidemiología

Dr. Rodrigo Pardo Turriago
Neurólogo, MsC. Epidemiología

Investigador:
Juan Pablo Alzate Granados
MsC. Epidemiología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2019

A mi Abuela, la cómplice de mis ideas, la gestora de mis proyectos. A mi madre, ejemplo de constancia e inteligencia. A mi tía, mi amiga, mi confidente. A mi hermano, mi primer compañero de viaje. Gracias por la vida que me han acompañado a vivir.

A Julio, por ser ejemplo de disciplina y perseverancia, por su amor y compañía, gracias por compartir este camino conmigo. A mis amigos, cuyo apoyo es invaluable, gracias.

“La vida es lo que hacemos de ella. Los viajes son los viajeros. Lo que vemos no es lo que vemos, sino lo que somos”. Fernando Pessoa

Agradecimientos

Agradezco al Doctor Rodrigo Pardo, mentor y maestro desde que conozco la neurología. Sus enseñanzas me acompañarán hasta el final de mi ejercicio profesional. Gracias por ser la guía de este camino, por ser ejemplo de respeto y profesionalismo. Siempre será mi profesor.

Doctor Pablo lorenzana, a quien agradezco enseñarme el mundo de la neurofisiología. Gracias por ser excelente docente.

Doctor Carlos Saavedra, director de este proyecto de grado. No hubiese sido posible sin sus enseñanzas.

Doctora Miriam Saavedra, Revisora y par evaluador.

A mis docentes de Neurología.

A mis compañeros de residencia, gracias por ser la voz de aliento en los momentos más necesarios.

Resumen

INTRODUCCIÓN: La sífilis es una enfermedad causada por la espiroqueta *Treponema Pallidum Pallidum*¹. La mayoría de los casos se producen por transmisión sexual, y las manifestaciones clínicas van a depender del estadio en el que se encuentre la enfermedad. La historia natural de la sífilis fue descrita en la era pre antibiótica², y gracias a la misma, se permitió conocer el compromiso del sistema nervioso central. La neuro sífilis se presenta en cualquier momento de la enfermedad³, y debido a que puede manifestarse clínicamente de diferentes formas, ha sido llamada "la gran imitadora". Dado lo anterior, es indispensable establecer una metodología diagnóstica temprana con el fin de instaurar un tratamiento adecuado, y así prevenir formas tardías, cuyas secuelas son intratables. La realización de la punción lumbar, con el estudio posterior de líquido cefalorraquídeo es una práctica usual para su diagnóstico⁴, sin embargo, el rendimiento de los diferentes parámetros allí medidos no es el esperado, por lo que en muchas ocasiones, el diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos, sin tener en cuenta los resultados del estudio de líquido cefalorraquídeo.

OBJETIVO: Determinar el rendimiento del estudio de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de neurosífilis, en pacientes mayores de 18 años de edad con síntomas relacionados a sistema nervioso central y pruebas treponémicas en suero positivas.

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda en las bases de datos EMBASE, LILACS, MEDLINE, CHOCRA NE LIBRARY, así como una búsqueda manual a partir de las referencias de los artículos seleccionados y búsqueda en base de datos OPENGREY con las palabras clave neurosífilis, sífilis, punción lumbar, VDRL, FTA-ABS, y los términos MESH Neurosyphilis, spinal puncture, syphilis, Neurologic Manifestations. Se incluyeron artículos desde enero de 1950 hasta Agosto 2018. Se realizó una estrategia de dos pasos. En primer lugar la lectura de Resumen y primera selección de artículos para revisión completa; en segundo lugar la verificación de criterios de inclusión y exclusión de artículos seleccionados y literatura de búsqueda manual.

RESULTADOS: Se incluyeron 15 estudios con una población de 6949 pacientes, los cuales cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Se utilizó como comparador criterios diagnósticos, sin restricción de Gold Standard y se obtuvo la sensibilidad y especificidad de cada prueba diagnóstica en líquido cefalorraquídeo de los diferentes estudios encontrados. Se realizó una calificación de cada estudio por parte de dos investigadores de manera independiente y se calificó el riesgo de sesgos por medio de la plataforma QUADAS-2.

DISCUSIÓN: Se encontró un riesgo intermedio a alto de sesgos en todos los estudios realizados, lo que dificulta el análisis de los datos y contribuye a la dificultad para la homogeneidad de mismos, y la alta variabilidad de cada ítem evaluado en los diferentes grupos de estudio. Además, dada la ausencia de Gold standard, el diagnóstico de neurosífilis en cada grupo fue muy heterogéneo, lo que genera la dificultad de la realización de un análisis cuantitativo de los datos obtenidos. Se encontraron rangos amplios de sensibilidad y especificidad de cada ítem evaluado en el líquido cefalorraquídeo, sin que ninguno de ellos tuviera el poder diagnóstico suficiente para confirmar o descartar la enfermedad.

CONCLUSIONES: Es imperativo la realización de estudios con mejor calidad metodológica, que usen criterios clínicos y paraclínicos estandarizados para el diagnóstico de neurosífilis, dado que los datos obtenidos en el presente estudio nos permiten observar el riesgo elevado de sesgos de los estudios primarios realizados hasta el momento y sus falencias metodológicas.

El uso rutinario de la punción lumbar para el diagnóstico de neurosífilis, a partir de los datos obtenidos en el presente estudio, no aporta un valor diagnóstico adicional al criterio clínico en pacientes adultos con prueba treponémica en suero positiva y síntomas sugestivos de compromiso de sistema nervioso central, dado que no existe una prueba con el poder diagnóstico suficiente para confirmar o descartar la enfermedad.

Palabras claves: Neurosífilis, sífilis, punción lumbar, VDRL, FTA-ab

Abstract

INTRODUCTION: Syphilis is a disease caused by the spirochete *Treponema Pallidum*. Most cases are produced by sexual transmission, and the clinical manifestations will depend on the stage in which the disease is found. The natural history of syphilis was described in the pre-antibiotic era², and thanks to it, the involvement of the central nervous system was allowed to be known. Neurosyphilis occurs at any time of the disease and, because it can manifest clinically in different ways, it has been called "the great imitator". Given the above, it is essential to establish an early diagnostic methodology in order to establish an adequate treatment, and thus prevent late forms, whose sequelae are intractable. The performance of lumbar puncture, with the subsequent study of cerebrospinal fluid is a usual practice for its diagnosis, however, the performance of the different parameters measured there is not as expected, so in many cases, the diagnosis is made through clinical criteria, without taking into account the results of the study of cerebrospinal fluid.

OBJECTIVE: To evaluate the performance of the cerebrospinal fluid study in the diagnosis of Neurosyphilis, in patients older than 18 years of age with symptoms related to the central nervous system and positive serum treponemal tests.

METHODOLOGY: A search was made in the databases EMBASE, LILACS, MEDLINE, CHOCRANE LIBRARY, as well as a manual search from the references of the selected articles and search in the OPENGREY database with the keywords neurosyphilis, syphilis, lumbar puncture, VDRL, FTA-abs, and the MESH terms Neurosyphilis, spinal puncture, syphilis, Neurologic Manifestations. Articles were included from January 1950 to August 2018. A two-step strategy was carried out. First reading the summary and first selection of articles for full review; Secondly, the verification of inclusion and exclusion criteria of selected articles and manual search literature

RESULTS: Fifteen studies with a population of 6949 patients were included, which met the inclusion and exclusion criteria. Diagnostic criteria were used as a comparison, without restriction of Gold Standard and the sensitivity and specificity of each diagnostic test was obtained in cerebrospinal fluid from the different studies found. A qualification of each study

was made by two researchers independently and the risk of bias was assessed through the QUADAS-2 platform.

DISCUSSION: An intermediate to high risk of bias was found in all the studies carried out, which hinders the analysis of the data and contributes to the difficulty for their homogeneity, and the high variability of each item evaluated in the different study groups. In addition, given the absence of Gold standard, the diagnosis of neurosyphilis in each group was heterogeneous, which generates the difficulty of carrying out a quantitative analysis of the data obtained. Broad ranges of sensitivity and specificity were found for each item evaluated in the cerebrospinal fluid, without either of them having sufficient diagnostic power to confirm or rule out the disease.

CONCLUSIONS : It is imperative to carry out studies with better methodological quality, using standardized clinical and paraclinical criteria for the diagnosis of neurosyphilis, given that the data obtained in the present study allow us to observe the elevated risk of biases of the primary studies carried out so far and its methodological flaws.

The routine use of lumbar puncture for the diagnosis of neurosyphilis, based on the data obtained in the present study, does not provide an additional diagnostic value to clinical criteria in adult patients with positive serum treponemal test and symptoms suggestive of nervous system compromise. central, since there is not a test with sufficient diagnostic power to confirm or rule out the disease

Keywords: Neurosyphilis, syphilis, lumbar puncture, VDRL, FTA-abs

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XV
Lista de tablas	XVI
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XVII
Introducción	1
1. Marco teórico.....	5
1.1 Conceptos generales acerca de la sífilis	5
1.1.1 Sífilis primaria	6
1.1.2 Sífilis secundaria	6
1.1.3 Sífilis latente.....	8
1.1.4 Sífilis terciaria.....	9
1.1.5 Microbiología.....	9
1.1.6 Diagnóstico	10
1.2 Neurosífilis.....	11
1.2.1 Neurosífilis Temprana	12
1.2.2 Neurosífilis Tardía	16
1.2.3 Epidemiología	17
1.2.4 Diagnóstico	18
1.2.5 Punción lumbar	19
1.2.6 Tratamiento.....	20
1.3 Planteamiento del problema	21
1.4 Justificación	22
1.5 Pregunta de investigación.....	23
1.6 Objetivos.....	23
1.6.1 Objetivo primario	23
1.6.2 Objetivos secundarios	23
2. Metodología.....	25
2.1 Racionalidad y tipo de estudio de investigación	25
2.2 Estrategia de búsqueda	25
2.3 Criterios de inclusión	26
2.3.1 Tipos de estudios	26
2.3.2 Población blanco.....	26
2.3.3 Prueba índice	26
2.3.4 Comparador	26

2.4	Criterios de exclusión	27
2.5	Procesamiento de los datos	27
2.6	Evaluación de la calidad de los estudios	27
2.7	Tipo y control de sesgos.....	28
2.8	Plan de análisis	29
2.9	Consideraciones éticas	29
3.	Resultados	31
3.1	Búsqueda.....	31
3.2	Características de los estudios incluidos	33
3.3	Sesgos de los estudios.....	36
3.4	Análisis de variables.....	41
3.4.1	VDRL en líquido cefalorraquídeo	42
3.4.2	FTA-abs en Líquido cefalorraquídeo	43
3.4.3	Celularidad en líquido cefalorraquídeo.....	44
3.4.4	Proteínas	45
3.4.5	Glucosa	46
3.5	Estudios excluidos.....	46
3.5.1	47	
4.	Discusión.....	49
5.	Conclusiones	53
6.	Implicaciones para la práctica clínica	55
A.	Anexo: Términos de estrategia de búsqueda	57
B.	Anexo: Herramienta QUADAS-2	61
C.	Anexo: Herramienta AXIS.....	65
D.	Anexo: Estudios incluidos	67
E.	Estudios excluidos	69
	Bibliografía	71

Lista de figuras

	Pág.
Ilustración 1: Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)	32
Ilustración 2: Proporción de estudios de acuerdo a riesgo de sesgos.....	39

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1: Características de los estudios incluidos.....	34
Tabla 3-2: Herramienta Quadas-2 para estudios de pruebas diagnósticas	38
Tabla 3-3: Resumen de resultados de calificación QUADAS-2.	39
Tabla 3-4:Herramienta AXIS para estudios transversales	40
Tabla 3-5: Resumen de calidad de los estudios.....	41
Tabla 3-6: Análisis de concordancia de VDRL en líquido cefalorraquídeo.....	43
Tabla 3-7: Análisis de concordancia de FTA-abs en LCR	44
Tabla 3-8: Análisis de concordancia de celularidad en LCR.....	45
Tabla 3-9: Análisis de concordancia de Proteínas en LCR.....	46
Tabla 3-10: Razón de exclusión de los estudios	47

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>RPR</i>	Rapid Plasma Reagin
<i>VDRL</i>	Venereal disease Research laboratory
<i>TRUST</i>	Toluidine Red Unheated Serum Test
<i>FTA-abs</i>	Fluorescent treponemal antibody absorption
<i>MHA_TP</i>	Microhemagglutination test for antibodies to T. Pallidum
<i>TPPA</i>	T. Pallidum particle agglutination assay
<i>TP-EIA</i>	T. Pallidum enzyme immunoassay
<i>CIA</i>	Chemiluminescence immunoassay
<i>LCR</i>	Líquido cefalorraquídeo

Introducción

La sífilis es una infección producida por la bacteria *Treponema Pallidum*⁵. La mayoría de los casos son adquiridos por transmisión sexual, y las manifestaciones clínicas de la enfermedad van a depender del estadio en el que se encuentre la misma³.

La Organización mundial de la salud (OMS) estima que en el año 2012, en el mundo, se encontraron 18 millones de casos prevalentes de Sífilis en adolescentes y adultos de 15 a 49 años, y 5,6 millones de casos nuevos⁶. La incidencia global reportada por el grupo de la OMS fue de 1,5 casos por 1000 mujeres y 1,5 casos por 1000 hombres. El lugar con mayor prevalencia mundial fue la región africana⁷ seguida inmediatamente por el sudeste asiático y la región del pacífico occidental⁶.

La epidemiología de la enfermedad ha cambiado a lo largo de los años, especialmente posterior a la era post antibiótica, donde se presentó una clara disminución tanto en su incidencia y su prevalencia; sin embargo, según datos aportados por la CDC de Estados Unidos (The United States Centers for Disease Control and Prevention), en el año 2016 se presentó un aumento de la tasa de sífilis primaria y secundaria en un 18%, con reportes de 8,7 casos /100000 habitantes, la tasa más alta presentada desde 1993⁸. La mayoría de estos nuevos casos son atribuidos a hombres que tienen sexo con hombres, lo que indica la importancia de la detección de la sífilis como una enfermedad de transmisión sexual prevalente⁸.

La neuro sífilis, complicación que sucede cuando hay infección por el *treponema Pallidum* en el sistema nervioso central, ocurre en cualquier estadio de la enfermedad, por lo que sus manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, iniciando desde formas de meningitis asintomática, hasta compromisos tan severos como los que produce el *Tabes Dorsalis*². La mayoría de lo que se conoce acerca de la historia natural de la sífilis data de la era pre

antibiótica, y gracias a la misma se permitió conocer el compromiso del sistema nervioso central⁹.

Dado la gran variabilidad de síntomas, signos, y el compromiso de funcionalidad que generan las formas tardías de la neurosífilis, se hace indispensable el reconocimiento temprano de la enfermedad, con el fin de iniciar tratamiento temprano y evitar secuelas que comprometen la funcionalidad¹⁰¹¹¹². La realización de la punción lumbar como parte del diagnóstico de neurosífilis se hace de manera rutinaria en los pacientes que presentan síntomas de compromiso de sistema nervioso central y pruebas treponémicas sanguíneas positivas⁴¹; sin embargo, los diferentes elementos que se tienen en cuenta cuando se estudia el líquido cefalorraquídeo (Celularidad, proteínas, Vdrl, FTA – ABS, glucosa) no tienen un rendimiento diagnóstico adecuado⁴, por lo que la ausencia de positividad de los mismos no puede descartar por completo la enfermedad.

La limitación técnica de las pruebas actuales disponibles para el diagnóstico de neurosífilis, y ante la ausencia de un estándar de oro diagnóstico, plantea el dilema de ¿qué hacer ante un paciente con quejas de sistema nervioso central, una prueba treponémica sanguínea positiva y un estudio de líquido cefalorraquídeo negativo?, dado que las pruebas mencionadas con anterioridad no tienen una alta sensibilidad, por lo que no se puede descartar la enfermedad. Esto implicaría que, en ausencia de una prueba confirmatoria con un mejor rendimiento diagnóstico, no se puede determinar con certeza los pacientes que no van a recibir tratamiento.

Este último planteamiento ha llevado a la realización de la pregunta del trabajo de investigación sobre la utilidad del estudio de líquido cefalorraquídeo en los pacientes mayores de 18 años con síntomas de sistema nervioso central y una prueba treponémica sanguínea positiva para el diagnóstico confirmatorio de neurosífilis, dado que, si se descarta el compromiso de sistema nervioso central por el *Treponema* mediante las pruebas actuales, puede haber la posibilidad de que hayan falsos negativos, lo que implicaría la posible progresión de la enfermedad, y con ella las secuelas y complicaciones neurológicas de la sífilis tardía en sistema nervioso central.

Dado lo anteriormente mencionado, se plantea la realización de una revisión sistemática de la literatura internacional que permita evaluar el rendimiento diagnóstico de cada una

de las pruebas realizadas en líquido cefalorraquídeo para neurosífilis y obtener conclusiones que permitan tomar decisiones objetivas acerca de la utilidad de dicho método diagnóstico, además de decisiones sobre el inicio temprano de tratamiento, que como anteriormente se menciona, puede prevenir formas tardía y severas de enfermedad, generando un impacto positivo en la salud pública del país.

.

1.Marco teórico

1.1 Conceptos generales acerca de la sífilis

La sífilis es una enfermedad causada por el *Treponema Pallidum Pallidum*, cuyas manifestaciones van a depender del estadio de la enfermedad¹³. La transmisión del *Treponema* puede ocurrir por dos vías, uno por contacto directo con una lesión que contenga la espiroqueta, ó a través del paso por la barrera hemato encefálica materna¹⁴. La transmisión por vía hematogena es muy rara, debido a que los donadores de transfusiones son evaluados para múltiples enfermedades de transmisión sexual.

La transmisión por medio de relaciones sexuales requiere que haya exposición a lesiones que contengan el microorganismo, manifestadas principalmente en el chancro primario (sífilis primaria)¹⁵; estas lesiones son altamente infecciosas, estimando una eficiencia de transmisión aproximada del 30%¹⁶. En la sífilis secundaria, dado que se pueden producir algunas lesiones en piel y mucosas, puede transmitirse la enfermedad, aunque en menor proporción.

El *treponema* puede iniciar la infección en cualquier lugar donde ocurra la inoculación, por lo que el contacto de las secreciones en cualquier lugar del cuerpo con una persona con la infección primaria, puede producir las lesiones activas¹⁷. Es importante tener en cuenta que algunas de estas lesiones se producen en las mucosas, por lo que pueden pasar desapercibidas y continuar su ciclo de transmisión sin recibir tratamiento. ¹⁶

Dado que la forma de transmisión principal es a través de las relaciones sexuales, la sífilis puede estar asociada con otras infecciones de transmisión sexual como lo son por ejemplo el VIH, por lo que es recomendado hacer una búsqueda activa de otras patologías¹⁸.

1.1.1 Sífilis primaria

Luego de que se produce el contagio por el treponema, la manifestación inicial va a ser localizada en el lugar donde se produjo la exposición, formándose una lesión llamada chancro. La incubación de la infección primaria es de aproximadamente 21 días (desde 3 a 90 días) y durante estos días la tasa de transmisión es alta¹⁹.

La lesión inicial es una pápula, que usualmente es no dolorosa (por lo que en áreas de mucosa no visible es de difícil diagnóstico) y aparece en el sitio de la inoculación, esta lesión se úlceriza rápidamente y produce la lesión típica de la sífilis primaria, de aproximadamente 1 a 2 cm, de bordes levantados y márgenes indurados. Esta lesión puede estar asociada con adenopatías inguinales usualmente de manera bilateral y ocurre principalmente en los genitales, sin embargo, como se mencionó anteriormente, puede ocurrir en cualquier lugar donde se haya tenido contacto con el inóculo.²⁰

Estas lesiones sanan espontáneamente de tres a seis semanas, incluso en ausencia de tratamiento, por lo que muchos pacientes no asisten para tratamiento médico, lo que aumenta la probabilidad de transmisión de la enfermedad.²¹

La respuesta inmune inicia con la infiltración de la lesión por polimorfo nucleares, posteriormente remplazados por linfocitos T. También se genera una respuesta humoral que lleva a que sea posible la detección de algunos anticuerpos en sangre periférica. Durante esta fase, la respuesta inflamatoria va a ser efectiva para eliminar la lesión primaria, sin embargo puede que ocurra diseminación de las espiroquetas, lo que llevará posteriormente a las manifestaciones tanto de la sífilis secundaria como de las manifestaciones de Sífilis tardía¹³

1.1.2 Sífilis secundaria

Se presenta usualmente en las primeras semanas a unos meses posteriores al desarrollo del chancro primario. Tiene múltiples manifestaciones sistémicas, y puede que el paciente no haya tenido historia de enfermedad primaria, debido a que la infección fue asintomática o que la lesión primaria se encontraba en un sitio no visible.

Las manifestaciones son múltiples, y pueden afectar múltiples órganos y sistemas, incluyendo sistema nervioso central, piel, sistema gastrointestinal, musculo esquelético, linfadenopático, entre otros²¹.

Dentro de los síntomas generales, los pacientes con sífilis secundaria pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, cefalea, mialgias, pérdida de peso y odinofagia, así como adenopatías inguinales, femorales o adenopatías en cuello. ¹⁹

Uno de los hallazgos más representativos de este estadio de enfermedad es la presencia de un Rash característico, que es de tipo macular o papular, diseminado, que involucra tanto las extremidades superiores como las inferiores, incluyendo palmas y plantas (hallazgo que es clave para su diagnóstico). Este rash también puede presentarse en las superficies mucosas, donde va a tener como característica la presencia de lesiones largas, de coloración oscura, altamente cargadas de microorganismos, lo que las hace altamente contagiosas (condiloma lata). En los pacientes coinfectados con el virus del VIH, las lesiones de piel tienden a ser más severas, adoptando formas ulcerativas y pustulosas, denominadas Lúes Maligna¹⁷.

Otra manifestación que se presenta hasta en el 4% de los pacientes con sífilis secundaria es la alopecia sifilítica, que tiene dos tipos de presentación. El primero, se presenta cuando la alopecia se acompaña de lesiones cutáneas pápulo escamosas, denominada alopecia sifilítica sintomática, y el segundo, en la ausencia de ellas, llamándose alopecia esencial. Esta última a su vez se presenta en tres patrones clínicos diferentes, el patrón apolillado, el patrón difuso y el patrón mixto²².

El compromiso renal dado por la sífilis también es heterogéneo, incluyendo manifestaciones dadas por albuminuria leve, hasta la presencia de un síndrome nefrítico o nefrótico por Lúes, con la posible consecuencia de una falla renal aguda. Estas manifestaciones tienden a resolverse posterior al inicio del tratamiento. ²³

En el sistema gastrointestinal se presentan dos formas principales de enfermedad, la primera es la presencia de hepatitis, que va a estar caracterizada por la elevación de la fosfatasa alcalina con transaminitis leve o ausencia de ella, y la presencia de infiltrados en

el tracto gastrointestinal que pueden confundirse con el diagnóstico diferencial de linfoma. Ambas manifestaciones tienden a mejorar con el inicio del tratamiento.²⁴

Las manifestaciones en sistema nervioso central son múltiples y siguen múltiples espectros de enfermedad, desde la meningitis asintomática cuya característica es la presencia de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo sin presencia de síntomas, como la meningitis sifilítica, donde se puede presentar cefalea, náuseas, vómito, fiebre, y hallazgos al examen físico de fotofobia, rigidez nuchal o signos meníngeos. Dentro de las manifestaciones del compromiso de sistema nervioso central se encuentra además la vasculitis, que es causa de enfermedad cerebro vascular, llamada sífilis meningo vascular., y el compromiso ótico y oftálmico secundario a la Lúes ²⁵

1.1.3 Sífilis latente

La sífilis latente se refiere al periodo de tiempo en el que un paciente se encuentra infectado con el *T. pallidum*, sin embargo no presenta síntomas. La única manera de realizar en diagnóstico en este estadio de enfermedad es por medio de la positividad de las pruebas serológicas²⁰. La CDC en el 2014 determinó la presencia de sífilis latente y la clasificó en dos estadios, sífilis latente temprana (Cuando la infección ocurrió en los 12 meses previos) y sífilis latente tardía (Cuando la infección ocurrió después de los 12 meses, o cuando se desconoce el tiempo de evolución)⁸.

La sífilis latente temprana es diagnosticada en pacientes asintomáticos que tienen evidencia serológica de *T. Pallidum*, incluyendo lo siguiente: Pacientes sin diagnóstico previo de Lúes, con presencia de una prueba no treponémica reactiva (Ej. RPR) y una prueba treponémica positiva (Ej. FTA- ABS) ó pacientes con una historia conocida de sífilis con títulos que han aumentado 4 ó más veces del valor previo de la prueba no treponémica en los últimos 12 meses.

La sífilis latente tardía es diagnosticada en pacientes que también son asintomáticos, sin embargo que no cumplen los criterios de infección en los últimos 12 meses.

Es importante diferenciar entre estos dos tipos de enfermedad, dado que los pacientes con sífilis latente tardía no son considerados como transmisores de enfermedad ya que no

tienen lesiones por las cuales se pueda transmitir la misma, a diferencia de los pacientes con sífilis latente temprana, que pueden transmitir el treponema a través de lesiones recientemente activas, que en el momento no se encuentren presentes.

Un grupo poblacional de importancia diagnóstica en la sífilis latente son las mujeres gestantes, debido a que pueden transmitir el T Pallidum a través de la placenta al feto, hasta 4 años después de la infección primaria¹⁹

1.1.4 Sífilis terciaria

La sífilis terciaria es una enfermedad lentamente progresiva y puede afectar cualquier órgano, por lo que las manifestaciones van a ser múltiples. La sífilis cardiovascular compromete la aorta torácica ascendente, lo que genera la presencia de regurgitación valvular. Se considera que la fisiopatología de la enfermedad se debe a que hay una vasculitis de la vasa vasorum, lo que genera dilatación de la pared del vaso, especialmente en el arco aórtico¹³. Las manifestaciones tienden a ocurrir de 15 a 30 años luego de la infección primaria, y pueden manifestarse adicionalmente como enfermedad coronaria, secundario a la presencia de áreas de vasoconstricción. ¹⁷

La sífilis gomatosa es muy poco frecuente y ocurre principalmente en pacientes que cursan con co-infección por VIH. Tiene un periodo de latencia de aproximadamente 3 a 10 años y las manifestaciones van a depender de la ubicación de la lesión. Estas lesiones pueden ocurrir en cualquier tejido, incluyendo la piel, los órganos internos y el hueso.¹⁹

1.1.5 Microbiología

La sífilis terciaria es una enfermedad lentamente progresiva y puede afectar cualquier órgano, por lo que las manifestaciones van a ser múltiples. La sífilis cardiovascular compromete la aorta torácica ascendente, lo que genera la presencia de regurgitación valvular. Se considera que la fisiopatología de la enfermedad se debe a que hay una vasculitis de la vasa vasorum, lo que genera dilatación de la pared del vaso, especialmente en el arco aórtico¹³. Las manifestaciones tienden a ocurrir de 15 a 30 años luego de la infección primaria, y pueden manifestarse adicionalmente como enfermedad coronaria, secundario a la presencia de áreas de vasoconstricción. ¹⁷

La sífilis gomatosa es muy poco frecuente y ocurre principalmente en pacientes que cursan con co-infección por VIH. Tiene un periodo de latencia de aproximadamente 3 a 10 años y las manifestaciones van a depender de la ubicación de la lesión. Estas lesiones pueden ocurrir en cualquier tejido, incluyendo la piel, los órganos internos y el hueso.¹⁹

1.1.6 Diagnóstico

El diagnóstico va a depender de las manifestaciones clínicas de cada tipo de enfermedad, además de la respuesta serológica. Hay dos tipos de test serológicos para el diagnóstico de Sífilis: las pruebas treponémicas y las pruebas no treponémicas.

Las pruebas no treponémicas están basadas en la reactividad del suero del paciente infectado a los antígenos cardiolipina-colesterol-lecitina. Dado que estas pruebas carecen de una alta especificidad, no confirman el diagnóstico de sífilis, sin embargo, son las más usadas para el abordaje inicial del mismo.

Los test no treponémicos incluyen el RPR (por sus siglas en inglés: Rapid Plasma Reagin), VDRL (Venereal disease Research laboratory) y TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test). Estas pruebas son semi cuantitativas y son reportadas como un título de anticuerpos, que representa la dilución del mismo en el suero.

Las pruebas treponémicas son más complejas y costosas, además de gozar de una mayor especificidad, por lo que se usan como pruebas confirmatorias de test no treponémicos positivos. Estos test incluyen FTA – ABS (por sus siglas en inglés: Fluorescent treponemal antibody absorption), MHA_TP (Microhemagglutination test for antibodies to T. Pallidum), TPPA (T. Pallidum particle agglutination assay), TP-EIA (T. Pallidum enzyme immunoassay), CIA (Chemiluminescence immunoassay). Están basadas en la detección de anticuerpos directos contra antígenos específicos del treponema por lo que tienen una mejor especificidad. Son reportados de manera cualitativa, como reactivos y no reactivos.

Debido a que el treponema no crece en los medios de cultivo, se pueden usar métodos directos para proveer un diagnóstico definitivo de Sífilis. La microscopia de campo oscuro y la Fluorescencia directa de anticuerpos (DFA) pueden ser usados para detectar el

organismo, sin embargo, ninguna de estas pruebas son usadas de rutina en el ámbito clínico, debido a que requieren de equipos especiales, además de una experticia clínica en la interpretación de sus resultados, lo que resulta dispendioso.

Algunos laboratorios han desarrollado test de reacción en cadena de la polimerasa con el fin de detectar el ADN de la bacteria desde los especímenes clínicos. Los ensayos son basados en la detección de secuencias target de ADN y pueden involucrar distintos métodos de búsqueda (Rt PCR, PCR clásica, PCR cuantitativa). Se ha comparado estas técnicas con microscopia de campo oscuro, encontrándose una sensibilidad aproximada de 70-85% con una especificidad del 92-98%.

1.2 Neurosífilis

La neurosífilis es el compromiso de sistema nervioso central secundario a la infección por *treponema Pallidum*, subespecie *Pallidum*³. Puede ocurrir en cualquier momento luego de la infección inicial y sus manifestaciones son múltiples. De acuerdo al momento en el que se presente la infección, los síntomas pueden variar, presentándose en las etapas tempranas el compromiso por la meningitis asintomática, la meningitis sintomática y la enfermedad meningo vascular, y en las etapas más tardías la parálisis general ó demencia paralítica y con mucha menor frecuencia el Tabes dorsalis, sin embargo con un espectro clínico muy variado de manifestaciones clínicas infrecuentes como parkinsonismo²⁹, encefalitis³⁰, psicosis³¹, estatus epilepticus³¹, entre otros²⁵.

El diagnóstico de la infección va a depender de varios factores, dado que no hay una prueba diagnóstica estándar de oro, por lo que se va a basar en el juicio clínico, los hallazgos clínicos y las anormalidades encontradas en el líquido cefalorraquídeo³².

La invasión del líquido cefalorraquídeo ocurre tempranamente en la enfermedad, y el organismo puede identificarse hasta en el 25% de los pacientes con sífilis temprana sin tratamiento³, encontrándose que el número de pacientes que desarrolla neurosífilis sintomática es menor al número de pacientes en el que se identifica la infección. A diferencia de otras bacterias en el líquido cefalorraquídeo, el *treponema* no resulta siempre en una infección persistente, ya que en algunos casos puede resolver de manera espontánea sin presentar ninguna respuesta inflamatoria. ¹

La meningitis resistente va a ser el efecto a la falla para el clearance del microorganismo del líquido cefalorraquídeo. Estos pacientes pueden cursar con meningitis asintomáticas, pero pueden evolucionar a formar sintomáticas de la sífilis, especialmente aquellos que tienen mayor número de anormalidades en el estudio del LCR. El mecanismo de clearance del microorganismo en el LCR probablemente es similar al que ocurre de manera periférica, donde se produce una opsonización de la bacteria, que posteriormente va a ser removida por los macrófagos activados, con liberación de linfocitos T CD4 e interferón gama indicando una respuesta de tipo Th1.¹¹

La neurosífilis se puede presentar con características clínicas diferentes, dependiendo del tiempo de evolución de enfermedad. La neurosífilis temprana, que ocurre de semanas a años desde la infección primaria abarca a la meningitis asintomática, meningitis sintomática y la sífilis meningo vascular. La neurosífilis tardía, que se presenta de años a décadas después de la primo infección, tiene menor incidencia que las formas tempranas, y sus descripciones datan de la era pre antibiótica, presentándose dos tipos de enfermedad; la Demencia sífilítica también llamada parálisis general, y el Tabes dorsales².

1.2.1 Neurosífilis Temprana

- **Neurosífilis asintomática:** La Neurosífilis asintomática se refiere a la ausencia de signos o síntomas que indiquen compromiso de sistema nervioso central, aunque puede tener evidencia de sífilis concomitante primaria o secundaria. Ocurre usualmente de semanas a meses del diagnóstico de la enfermedad, predominantemente antes de dos años de la misma. El diagnóstico, dado que no presenta sintomatología, solo puede realizarse mediante el estudio de líquido cefalorraquídeo.

▪

El escenario diagnóstico en esta variedad de enfermedad es particularmente difícil en los pacientes con infección concomitante por el virus del VIH, debido a que el estudio de líquido cefalorraquídeo puede estar alterado secundario a las manifestaciones propias del VIH³³, sin tenerse un punto de corte específico para las diferentes variables medidas, y dado que la sensibilidad de las pruebas no

treponémicas en LCR no es 100%, no puede descartarse la enfermedad ante la ausencia de positividad de las mismas.

En pacientes sin VIH, con alteraciones tanto en la celularidad (>5 linfocitos/ml) o en las proteínas (>45mg/dl), independientemente de los resultados de VDRL en líquido cefalorraquídeo, se considera cursan con meningitis asintomática, por lo que la recomendación es inicio de tratamiento con el fin de prevenir la progresión a las formas sintomáticas de enfermedad⁴

- **Meningitis por sífilis:** Usualmente ocurre durante el primer año del contagio, aunque se puede presentar varios años después de la infección primaria³⁴. Se puede acompañar de manifestaciones tempranas de la enfermedad, como el Rash (asociado a sífilis secundaria hasta en el 7,5% de los casos), y tiene como sintomatología la presencia de cefalea, confusión, náuseas, episodios eméticos y fotofobia, síntomas comunes a otros procesos infecciosos meníngeos³. Los hallazgos al examen físico semejan los de otras meningitis, como la presencia de rigidez nuchal y fotofobia, sin embargo suele acompañarse de compromiso de pares craneales, usualmente el II, VII y VIII, además de la presencia de algunos signos focales. ³⁴

▪

La meningitis por sífilis se puede acompañar además de hidrocefalia, presencia de vasculitis asociada, tanto de pequeño, mediano como gran vaso, lo que puede ocasionar infartos cerebrales y del cordón espinal, estos últimos de manera menos frecuente. La inflamación meníngea puede ser de características focales, y cuando se presentan en la piamadre, forman unas estructuras características que son llamadas Gomas sífilíticas¹¹, que dado su localización cortical tienen alto carácter epileptogénico.

El diagnóstico de esta forma de neurosífilis se hace mediante los hallazgos clínicos, quejas compatibles con compromiso meníngeo, en el contexto de un paciente con una prueba treponémica sanguínea positiva. El estudio de líquido cefalorraquídeo puede evidenciar la presencia de pleocitosis de predominio infocítico (200 – 400 cel/mcL), hiperproteíorraquia (100 – 200 mg/dl) y una prueba no treponémica – VDRL – En LCR reactiva. En los hallazgos imagenológicos de resonancia

magnética cerebral se puede encontrar realce meníngeo, aumento de la hiperintensidad de LCR en las secuencias de T2, Realce de contraste en nervios craneales y raíces nerviosas, además de lesiones con efecto de masa con captación de contraste, compatibles con Gumma sifilítica.

- **Sífilis Meningo vascular:** El compromiso meníngeo causado por el treponema lleva a la presencia de inflamación arterial en el espacio subaracnoideo, generando una vasculitis tanto de pequeño como de mediano y gran vaso, en el encéfalo como en la medula espinal³⁵, lo que va a condicionar los posibles desenlaces de isquemia o infarto. Esta forma de enfermedad tiene una menor incidencia posterior a la era antibiótica, presentándose en la era pre antibiótica hasta 7 años después de la primo infección³⁵. La arteria más comúnmente afectada es la arteria cerebral media, lo que condiciona que, dado su territorio de irrigación, ³⁶el compromiso de funcionalidad posterior a un infarto cerebral sea importante.

- Usualmente el cuadro clínico es precedido de síntomas prodrómicos, como lo son los cambios comportamentales, la presencia de cefalea, cambios de personalidad, quejas de mareo. El diagnóstico es clínico radiológico, con síntomas acompañantes dependiendo del territorio cerebral afectado, y neuro imágenes que muestran compromiso similar al presentado en otro tipo de vasculitis. El estudio de líquido cefalorraquídeo puede mostrar pleocitosis linfocítica, aunque con valores menores a los presentados en la meningitis por sífilis (10 – 100 cels/Mcl), hiperproteíorraquia (100 – 200 mg/dl) y un prueba de VDRL que puede o no ser reactiva. ²

- **Sífilis Ocular:** El síntoma más frecuente de este tipo de compromiso por sífilis es la disminución de la agudeza visual. La sífilis ocular puede manifestarse de distintas maneras, tanto si presenta compromiso en las estructuras externas al globo ocular, como el compromiso del párpado por el chancro sifilítico, las gummas, ó la presencia de blefaritis ulcerativa, así como el compromiso de la cámara anterior y la cámara posterior del ojo. ³⁷

-

El compromiso de la cámara anterior va a estar enmarcado por tres patologías, la conjuntivitis, la queratitis y la escleritis⁷. La conjuntivitis por sífilis está caracterizada por la marcada congestión y quemosis en la piel y en las membranas mucosas, aunque su incidencia es muy baja en la era post antibiótica y su diagnóstico solo es confirmado por la identificación del *T. Pallidum* en una biopsia de conjuntiva. La queratitis intersticial también es una manifestación rara de la sífilis ocular posterior a la introducción de la penicilina. Se caracteriza por presentarse en adultez temprana, muy raramente luego de los 40 años. Usualmente es bilateral y los pacientes presentan epifora y fotofobia. La escleritis se presenta en estadios de sífilis secundaria o terciaria, siendo la escleritis nodular la manifestación más común, aunque también pueden presentarse compromiso gumatoso de la esclera.

El espectro del compromiso de la cámara posterior en la sífilis ocular es amplio³⁸. La manifestación más común es la panuveítis, sin embargo, en estudios retrospectivos se ha encontrado que la uveítis posterior es más común en pacientes con diagnóstico de sífilis sin co-infección por VIH, mientras que aquellos que presentan co-infección, el compromiso más frecuente es la panuveítis. Corioretinitis con vitritis es un hallazgo más común en los pacientes con uveítis posterior, e involucran usualmente el polo posterior. Las lesiones inician con un tamaño pequeño, pero pueden coalescer para formar lesiones confluentes. El compromiso retiniano usualmente ocurre en la sífilis secundaria, comprometiendo la retina de manera bilateral.

El compromiso del nervio óptico en la sífilis incluye diferentes manifestaciones, como la neuroretinitis, lesiones inflamatorias sólidas del nervio como la Gumma del disco óptico y el edema del disco óptico (Neuritis óptica)³⁹ que puede ser bilateral o unilateral. La perineuritis usualmente es asintomática, mientras que la neuritis óptica está caracterizada por una pérdida rápida de la visión, con la dificultad diagnóstica que no puede ser diferenciada de otras etiologías causantes de inflamación del nervio óptico.

En la neuritis retrobulbar⁴⁰, el disco óptico puede tener características normales, sin embargo se puede presentar como manifestación un defecto pupilar aferente, con disminución de la visión de colores. Este defecto caracterizado por acompañarse

de irregularidad de las pupilas, pupilas mióticas con disociación luz – acomodación, es llamado pupilas de Argyll Robertson, un hallazgo clásico en el diagnóstico de neurosífilis; sin embargo, presentándose en otros diagnósticos diferenciales como lo son la esclerosis múltiple, diabetes mellitus y alcoholismo.

- **Otosífilis:** Tanto la sífilis congénita como la sífilis adquirida pueden causar disfunción vestíbulo coclear. La pérdida sensorio neural se ha reportado en la sífilis secundaria y en la sífilis tardía.⁴¹ Los hallazgos patológicos que se presentan son la infiltración leucocitaria mononuclear, la presencia de gummas e hidrops endolinfático. El diagnóstico se realiza con la visualización histológica, por lo que usualmente debe haber una presunción diagnóstica en los pacientes con prueba treponémica positiva y quejas vestíbulo cocleares, no atribuidas a otro diagnóstico.

1.2.2 Neurosífilis Tardía

- **Demencia por Sífilis:** También llamada demencia paralítica, paresia general ó neurosífilis parética⁴². Usualmente se desarrolla de 10 a 25 años luego de la primo infección, pero puede ocurrir de manera temprana, hasta dos años después de la misma. Sus manifestaciones fueron mayormente descritas en la primera mitad del siglo XX, en la era pre antibiótica, consistentes inicialmente en quejas mnésicas y cambios comportamentales y de personalidad⁴³. Estos hallazgos se van tornando progresivos, acompañándose de fallas en el juicio y demencia severa. Los síntomas psiquiátricos, a pesar de ser menos comunes, acompañan la historia natural de la enfermedad y se manifiestan por la presencia de depresión, síntomas de manía y cuadros psicóticos. AL examen físico pueden encontrarse ciertos hallazgos como la disartria, hipotonía facial y de las extremidades, temblor de intención en cara y manos, anormalidades de los reflejos miotáticos, y la presencia de pupilas de Argyll Robertson (aunque más comunes en los cuadros de Tabes Dorsalis). En los estadios finales la enfermedad va a estar enmarcada por tres características principales, la inmovilidad, la incontinencia y la presencia de crisis convulsivas¹⁰. El diagnóstico usualmente es clínico, con hallazgos en líquido cefalorraquídeo que pueden mostrar pleocitosis linfocítica (27-72 cels/ml), hiperproteinorraquia leve (50-100 mg/dl) y un VDRL en LCR que puede o no ser reactivo. ⁴⁴

- - **Tabes Dorsalis:** Esta forma de enfermedad solía ser la más común en la era preantibiótica, por lo que las características clínicas y la historia natural de la enfermedad datan de esa época. En la actualidad es una forma poco común de neurosífilis, con un periodo de latencia aproximado de 20 años (de 3 a 47 años). Los síntomas presentados se producen en su mayoría por el compromiso de los cordones posteriores medulares, por lo que se va a presentar ataxia sensitiva, predominantemente en los miembros inferiores, parestesias que siguen una distribución radicular, alteración de esfínteres y crisis gástricas, caracterizadas por dolor epigástrico, náuseas y episodios eméticos.⁷
 -
- Al examen físico se pueden encontrar con alta frecuencia alteraciones pupilares, reportándose una prevalencia de 50% de las mismas en esta etapa de la enfermedad. Se presentan además ausencia de los reflejos miotáticos, alteración de la sensibilidad vibratoria y de posición, alteración de la sensibilidad táctil y atrofia óptica. El estudio de líquido cefalorraquídeo puede ser completamente normal, o estar acompañado de pleocitosis linfocítica leve con hiperproteínoorraquia, y un VDRL que puede ser no reactivo, por lo que su diagnóstico tiende a ser clínico, en un paciente con sintomatología y la presencia de una prueba treponémica reactiva en suero.⁴²

1.2.3 Epidemiología

Las características clínicas de la neurosífilis se describieron desde la era pre antibiótica, momento en el cual sus manifestaciones de enfermedad eran frecuentes, y su prevalencia aproximada era del 30% de los pacientes con sífilis. De estos, el 25% presentaban sífilis asintomática, 25% Tabes dorsalis y hasta el 10% Parálisis general. En la era post antibiótica las formas tardías han disminuido su incidencia y prevalencia, sin embargo, según datos de la OMS, se ha presentado un nuevo pico de incidencia desde el año 2012, en la población de hombres que tienen sexo con hombres,⁴⁵ lo que sugiere la importancia de la búsqueda activa de enfermedades de transmisión sexual en este grupo poblacional¹³

1.2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se basa principalmente en criterios clínicos. La frecuencia de su diagnóstico va a depender directamente de la búsqueda de signos de compromiso de sistema nervioso central, y, en la neurosífilis asintomática, de la frecuencia con la que se estudie el líquido cefalorraquídeo.⁴⁶

Hay que tener en cuenta además el comportamiento epidemiológico de la enfermedad, ya que este va a determinar en gran medida su diagnóstico. En los pacientes VIH positivos⁴⁷, cuya incidencia de enfermedad ha aumentado en los últimos años, especialmente en la población de hombres que tienen sexo con hombres, el diagnóstico de la enfermedad se debe basar principalmente en criterios clínicos, dado que las alteraciones del líquido cefalorraquídeo pueden ser presentadas tanto por la infección por el treponema, como la infección por el virus del VIH.

Se pueden dar dos escenarios clínicos para el diagnóstico de Neurosífilis. Los pacientes con historia o sin historia conocida de sífilis. En los pacientes sin historia conocida de sífilis, el diagnóstico es más difícil, dado que debe haber una alta sospecha clínica, y no hay manifestaciones únicas, específicas de la enfermedad. En algunas patologías clínicas, como los síndromes demenciales, síndromes menígeos, y enfermedades cerebro vasculares, la búsqueda de enfermedad treponémica debe ser rutinaria, dado que esta última es prevalente en dichas patologías, y si no se realiza un screening de laboratorio, la causa sífilítica puede nunca ser evidenciada.

Cuando no hay historia conocida de sífilis, además de la sospecha clínica, debe realizarse una confirmación diagnóstica ya que el paciente no puede tener neurosífilis, sin antes haber tenido sífilis. Dado que las pruebas no treponémicas pueden ser negativas en sífilis tardía, se debe realizar el estudio con pruebas treponémicas (FTA-ABS, TPPA, EIA), ya que éstas permanecen reactivas de por vida. Si estas últimas son negativas, el diagnóstico debe ser descartado.

En el caso de historia conocida de sífilis, debe tenerse la sospecha clínica ante un paciente en cualquier estadio de la enfermedad que se presente con síntomas de sistema nervioso

central. La CDC recomienda la realización del estudio de líquido cefalorraquídeo en las siguientes condiciones¹⁴¹³⁴⁰:

- Cuando hayan signos o síntomas oftalmológicos o neurológicos en cualquier estadio de la enfermedad.
- Cuando el estadio sea Sífilis terciaria que afecta otros órganos.
- Cuando se documente falla de tratamiento en cualquier estadio de la enfermedad.

Se deben tener en cuenta algunas consideraciones importantes en cuanto al diagnóstico de neurosífilis. En los pacientes con sífilis ocular u otosífilis, independientemente de los resultados del líquido cefalorraquídeo, deben ser tratados como neurosífilis, dado que el estudio de la punción lumbar puede no tener un buen rendimiento en estas formas de enfermedad, desencadenando que la ausencia de tratamiento condicione a secuelas graves.

Otro grupo de pacientes para tener consideración especial son los que presentan coinfección con VIH, dado que, como se mencionó anteriormente, las anormalidades del líquido cefalorraquídeo pueden presentarse solo por la infección retroviral, lo que condiciona a que el rendimiento del líquido cefalorraquídeo sea diferente a de la población sin coinfección⁴⁴. Dado además que los síntomas de compromiso de sistema nervioso central pueden ser causados por la infección del VIH, se recomienda la realización de una punción lumbar para todos los pacientes con Sífilis y VIH, sin importar su estadio de enfermedad, especialmente si no hay adecuado cumplimiento al tratamiento antirretroviral, dado que los conteos de CD4 menores a 350 se relacionan a un riesgo tres a cuatro veces mayor de neurosífilis, ya sea sintomática o definida por el laboratorio⁴⁸.

1.2.5 Punción lumbar

El estudio de líquido cefalorraquídeo se realiza mediante la punción lumbar. Este es usado como una prueba confirmatoria de enfermedad, a pesar de no tener un rendimiento 100% efectivo para su diagnóstico. La medición de diferentes parámetros en el líquido cefalorraquídeo, asociado a la sospecha y los síntomas clínicos son los que van a permitir el diagnóstico de Neurosífilis en cualquier estadio.

Las diferentes variables a medir en líquido cefalorraquídeo son el VDRL, la medición de proteínas y la celularidad, sin embargo ninguna de ellas tiene una sensibilidad o especificidad alta, lo que hace que su uso como prueba única, e incluso, en combinación con otras pruebas, pueda hacer un diagnóstico definitivo de enfermedad.

Debido a que el *Treponema* no es cultivable in vitro, no hay un gold standard que goce de una sensibilidad y especificidad adecuada para ser el diagnóstico confirmatorio, por lo que la mayoría de los estudios primarios usan los síntomas clínicos más el resultado de VDRL como prueba estándar de oro. Este último tiene una sensibilidad aproximada de 60 – 72%⁴⁹ en algunos estudios, y va a depender además su variabilidad de cómo se defina la enfermedad, dado que hay estudios con reportes de sensibilidad tan bajos hasta del 27%⁵⁰. Al contrario de lo que sucede en suero, en líquido cefalorraquídeo el FTA ABS posee una mayor sensibilidad que el VDRL, particularmente en los casos de neurosífilis asintomática, por lo que una prueba negativa tiene utilidad en descartar la enfermedad, sin embargo una prueba positiva no confirma la misma.

En los casos en los que la sospecha clínica es alta, y la prueba no treponémica en LCR es negativa, con una prueba confirmatoria suero, se recomienda evaluar el número de proteínas y la celularidad del líquido, teniendo esta última un mejor rendimiento clínico. El número de células que aproximan al diagnóstico va a depender de los diferentes estudios, pero en la mayoría se usa un número mayor de 5 células por Mililitro. En cuanto al número de proteínas, se acepta que cuando están por encima de 45mg/dl aproximan de mejor manera al diagnóstico. En los pacientes con coinfección por VIH, las anomalías en el citoquímico del líquido cefalorraquídeo pueden ser causadas solo por la infección viral, por lo que la determinación del diagnóstico va a depender además del grado de inmunosupresión (conteo de CD4) , de la carga viral, y del uso o no de medicamentos antiretrovirales⁵¹.

1.2.6 Tratamiento

La CDC de Atlanta recomienda para el tratamiento de neurosífilis los siguientes esquemas

- Penicilina G 4 millones de unidades intravenosa cada 4 horas o 18 a 24 millones de unidades en infusión continua.
- Penicilina procaínica 2,4 millones de unidades internacionales intramuscular cada día asociado a probenecid 500 mg oral 4 veces al día por 10 a 14 días.

En algunos casos se pueden usar esquemas alternativos como el uso de ceftriaxona a dosis de 2 gr iv cada día por 10 a 14 días.⁵³

Se debe realizar una monitorización del líquido cefalorraquídeo de 3 a 6 meses luego de finalizado el tratamiento con el fin de evaluar si ocurrió normalización de celularidad y proteinorraquia; y evaluar si VDRL es no reactivo.⁵³⁴⁴

1.3 Planteamiento del problema

En la actualidad, tanto en Colombia como en el mundo, el diagnóstico de neurosífilis se basa en criterios clínicos y hallazgos paraclínicos encontrados en el estudio de líquido cefalorraquídeo; siendo los más evaluados la presencia de VDRL y FTA –ABS reactivo en líquido cefalorraquídeo y las anormalidades encontradas en proteínas, celularidad y glucosa en el mismo.

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, y los subtipos de enfermedad que sugieren compromiso del sistema nervioso central son múltiples, lo que conlleva a que no haya un hallazgo patognomónico de enfermedad, teniendo un rango de manifestaciones que van desde el compromiso meníngeo y vascular, hasta el desarrollo de una demencia severa con compromiso medular de predominio posterior; hallazgos que pueden presentarse como diagnóstico diferencial en múltiples patologías tanto infecciosas como no infecciosas, lo que dificulta aún más el diagnóstico clínico.

Ninguna de las pruebas comúnmente utilizadas en líquido cefalorraquídeo tienen una sensibilidad o especificidad adecuadas para confirmar o descartar la enfermedad, lo que conlleva a que no haya un estándar de oro diagnóstico, dificultando aún más la decisión de clasificar a un paciente dentro del grupo de neurosífilis, y siendo esta última una decisión subjetiva, dado que no hay un elemento que proporcione la certeza suficiente para apoyar o rechazar dicho diagnóstico.

Esta dificultad diagnóstica lleva a que se generen falsos negativos, lo que conlleva a que no se de tratamiento médico adecuado a cierto grupo de pacientes, amentando el riesgo de progresión de la enfermedad a formas más severas, donde el tratamiento médico tienen menor efectividad y lleva a la generación de secuelas intratables de enfermedad, generando mayor morbilidad.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, se planteó la realización de una revisión sistemática que permitiera evaluar las características operativas de las diferentes pruebas diagnósticas utilizadas en líquido cefalorraquídeo encontradas en los estudios primarios, y de acuerdo a los resultados encontrados, determinar si hay algún elemento que nos permita de manera objetiva tomar una decisión de inicio de tratamiento, o si por el contrario, no hay una prueba que aporte un mayor poder diagnóstico al que se genera por medio de las manifestaciones clínicas en el contexto de una población adulta mayor de 18 años de edad, con pruebas treponémicas en suero reactivas y síntomas relacionados a sistema nervioso central.

1.4 Justificación

El resolver la pregunta de investigación a través de la revisión sistemática de pruebas diagnósticas permitirá evaluar de manera objetiva la manera en la que se toma la decisión de clasificar un paciente dentro del diagnóstico de neurosífilis, lo que a su vez conlleva implicaciones en el inicio del tratamiento, que como se mencionaba anteriormente tendrá repercusiones sobre la morbi mortalidad de la enfermedad.

La evaluación objetiva del rendimiento de las principales variables estudiadas en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis (VDRL, FTA-ABS, GLUCOSA, CELULARIDAD, PROTEÍNAS) permitirá dilucidar si alguna de ellas tiene el poder diagnóstico suficiente para confirmar la enfermedad, o si, en el contexto del grupo poblacional estudiado, el criterio clínico permitiría omitir dichas pruebas diagnósticas, permitiendo el inicio temprano del tratamiento, lo que conllevaría a menor morbilidad, generando un importante impacto en la salud pública, no solo en Colombia, sino en los diferentes países donde aún es prevalente dicha patología.

1.5 Pregunta de investigación

El planteamiento de la pregunta de investigación se realizó mediante el modelo PICO (por sus siglas en inglés *Population, Intervention, Comparison, Outcome*), obteniendo el siguiente el resultado:

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del estudio de las diferentes variables del líquido cefalorraquídeo para neurosífilis en pacientes mayores de 18 años de edad con síntomas relacionados a sistema nervioso central y pruebas treponémicas sanguíneas positivas?

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo primario

Determinar el rendimiento diagnóstico de las pruebas realizadas en líquido cefalorraquídeo para neurosífilis, en pacientes mayores de 18 años de edad con síntomas relacionados a sistema nervioso central y pruebas treponémicas sanguíneas positivas.

1.6.2 Objetivos secundarios

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la celularidad en Líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis
- Determinar la sensibilidad y especificidad de las proteínas en Líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la glucosa en Líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis
- Determinar la sensibilidad y especificidad del VDRL en Líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis
- Determinar la sensibilidad y especificidad del FTA-ABS en Líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis
- Determinar si mediante las 5 pruebas clásicas de líquido cefalorraquídeo se puede desarrollar un modelo de predicción.

2. Metodología

2.1 Racionalidad y tipo de estudio de investigación

Tipo de estudio: Estudio secundario. Revisión sistemática de la literatura.

La presente investigación utiliza dicha metodología para evaluar el rendimiento diagnóstico de las diferentes variables estudiadas en líquido cefalorraquídeo en neurosífilis. Dichas pruebas diagnósticas están disponibles para su realización en el país.

2.2 Estrategia de búsqueda

Se utilizó una combinación de lenguaje controlado (MeSH Emtree, DeCS) y términos de texto libre teniendo en consideración sinónimos, acrónimos, truncaciones y variantes en la escritura, con uso de etiquetas de campo (Título y Abstract), operadores booleanos (AND, OR) y operadores de proximidad (adj)

Se realizó una búsqueda en las bases de datos EMBASE a través de Ovid, Bireme - LILACS, MEDLINE a través de Ovid, *Chocrane library*, así como una búsqueda manual a partir de las referencias de los artículos seleccionados y búsqueda en base de datos de literatura gris OPENGREY.

Los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) usados fueron: *treponemal screening assay, Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test, Neurological Manifestation, Latent Syphilis, positive treponemal tests, Adults, cerebrospinal fluid, lumbar puncture, Neurosyphilis*.

Los términos DeCS (*Descriptores en ciencias de la salud*) usados fueron: *prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes de treponema, manifestaciones neurológicas, sífilis latente, adulto, líquido cefalorraquídeo, punción espinal*.

La estrategia de búsqueda y los términos utilizados pueden encontrarse en el anexo A

2.3 Criterios de inclusión

2.3.1 Tipos de estudios

Se incluyeron estudios de pruebas diagnósticas, estudios transversales, estudios de cohortes y ensayos clínicos donde se analizara las características operativas del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de neurosífilis (VDRL, FTA-ABS, Glucosa, Celularidad, proteínas). Se incluyeron artículos desde enero de 1950 hasta Agosto 2018, publicados en cualquier idioma, sin realizarse restricción de prueba estándar de oro.

2.3.2 Población blanco

- Pacientes adultos mayores de 18 años de edad con síntomas relacionados a compromiso de sistema nervioso central y una prueba treponémica sanguínea positiva.
- No se hace diferenciación de las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad
- No es relevante el tiempo de evolución de enfermedad
- No se incluyen pacientes con diagnóstico de neurosífilis asintomática

2.3.3 Prueba índice

Se incluyeron los estudios que analizaron las siguientes pruebas diagnósticas en líquido cefalorraquídeo:

- VDRL
- FTA-ABS
- Glucosa
- Celularidad > 5 cels/ml
- Proteínas >40mg/dl

2.3.4 Comparador

No se hizo restricción de prueba estándar de oro

2.4 Criterios de exclusión

De la revisión sistemática se excluyeron los estudios de reportes de casos y estudios de series de casos, así como los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión de población, prueba índice, y en los que no se encontró con claridad un comparador específico.

2.5 Procesamiento de los datos

Se realizó una búsqueda en la literatura con las estrategias previamente mencionadas por parte de dos investigadores, de manera independiente, utilizando como base el planteamiento del problema generado mediante la metodología PICO. Cada autor seleccionó los estudios iniciales encontrados en la búsqueda mediante el título y resumen de la publicación, retirando duplicados, a los que se aplicó inicialmente los criterios de inclusión y exclusión. Los artículos seleccionados para ser leídos en texto completo también se analizaron de manera independiente, evaluando la metodología de cada estudio primario, su diseño, calidad y riesgo de sesgo, sin presentarse discordancias entre los evaluadores.

Se planteó inicialmente la realización de un análisis cuantitativo, sin embargo, dado la alta heterogeneidad de los estudios no se incluyó ninguno en el mismo.

2.6 Evaluación de la calidad de los estudios

Las revisiones sistemáticas de los estudios diagnósticos están caracterizadas por su marcada heterogeneidad, que se deriva de las diferencias en el diseño de los estudios, así como la forma en la que se conducen los mismos⁵⁴ razón por la cual la evaluación de la calidad de los estudios primarios juega un papel importante a la hora de evaluar que estudios harán parte de la revisión sistemática y el riesgo de sesgos que se presentan en cada uno⁵⁵. El grupo Cochrane Collaboration y el instituto nacional de Salud y excelencia clínica del reino unido recomiendan el uso de la herramienta QUADAS-2⁵⁶, mediante la cual se examina la calidad de los estudios, medida como el riesgo de sesgos encontrados en su análisis y la aplicabilidad de las pruebas estudiadas a la población deseada.

La herramienta Quadas-2 está disponible en el sitio Web (www.quadas.org). Está diseñada para evaluar la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas, sin embargo debe tenerse en cuenta los otros datos de la extracción primaria, como lo son los tipos de estudio y los resultados de cada uno, con el fin de determinar que estudios primarios se incluirán en la revisión sistemática. Esta herramienta cuenta con 4 dominios a calificar, la selección del paciente, la prueba índice, el estándar de referencia y el flujo de pacientes a través del estudio así como el tiempo de diferencia entre la realización de la prueba índice y el estándar de referencia. Anexo B

Dado que la herramienta QUADAS-2 se utiliza solo para la calificación del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas, se han utilizado otras herramientas dentro de las revisiones sistemáticas para la calificación de la calidad de los estudios no incluidos en estas, como lo es a herramienta AXIS, utilizada con el fin de evaluar la calidad de los estudios transversales. Esta herramienta se desarrolló en el año 2016 a través de la reunión de un panel de expertos, donde se seleccionaron finalmente 20 elementos para su publicación final, siendo estas preguntas relacionadas a los objetivos del estudio, métodos utilizados, el análisis de resultados y la discusión⁵⁵. Anexo C

Cada autor de manera independiente aplicó el instrumento QUADAS-2 a cada uno de los 10 estudios de pruebas diagnósticas incluidos en al análisis (Estudios número 1,2,4,6,7,8,9,11,12 y 14 de anexo D) y se aplicó la estrategia AXIS para la calificación de la calidad de los 4 estudios restantes (Estudios Números: 3,5, 10 y 13 de anexo D), posterior a lo cual se llevó a cabo un consenso entre los dos evaluadores en los casos en los que se presentaron discrepancias.

2.7 Tipo y control de sesgos

En el presente estudio, dado que se trata de una revisión sistemática de la literatura, se deben tener en cuenta los sesgos de selección, sesgo de publicación y sesgo de información. La estrategia utilizada para el control de sesgos fue la siguiente:

- Sesgo de selección: La estrategia de búsqueda de estudios primarios se realizó por parte de dos investigadores de manera independiente, de forma reproducible,

incluyendo además estudios encontrados mediante la búsqueda manual de las referencias de los estudios primarios.

- Sesgo de publicación: Se incluyó una estrategia de búsqueda en base de datos de literatura gris OPEN GREY.
- Sesgo de información: Se realizó una calificación de cada estudio primario seleccionado de manera independiente por parte de dos investigadores utilizando la herramienta QUADAS-2, además de hacer una calificación adicional de la calidad metodológica de cada uno de los estudios, teniendo en cuenta la población, la prueba índice y el estándar de referencia

2.8 Plan de análisis

El análisis de los datos, la discusión y las conclusiones se realizaron en conjunto por parte de los dos investigadores, además de la realización de la revisión final del manuscrito por parte de los asesores de tesis. Los resultados encontrados en el presente estudio no se llevaron a un posterior análisis cuantitativo dado la heterogeneidad de los datos encontrados.

2.9 Consideraciones éticas

El tipo de riesgo que conlleva el presente proyecto, de acuerdo a la clasificación establecida en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del ministerio de Salud es investigación sin riesgo: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Las actividades del estudio, la recolección de datos y la utilización de los mismos se realizará cumpliendo los estándares y la normativa nacional e internacional vigente sobre buenas prácticas de investigación clínica.

Dado que el diseño del estudio es una revisión sistemática, no se contará con el acceso a historias clínicas o a revisión clínica de los pacientes. Solo se usarán los datos obtenidos por medio de otros estudios primarios. Se mantendrá la confidencialidad de cada uno de los participantes, y no se hará intervención de ningún tipo en cuanto a diagnóstico o tratamiento durante la realización del presente estudio.

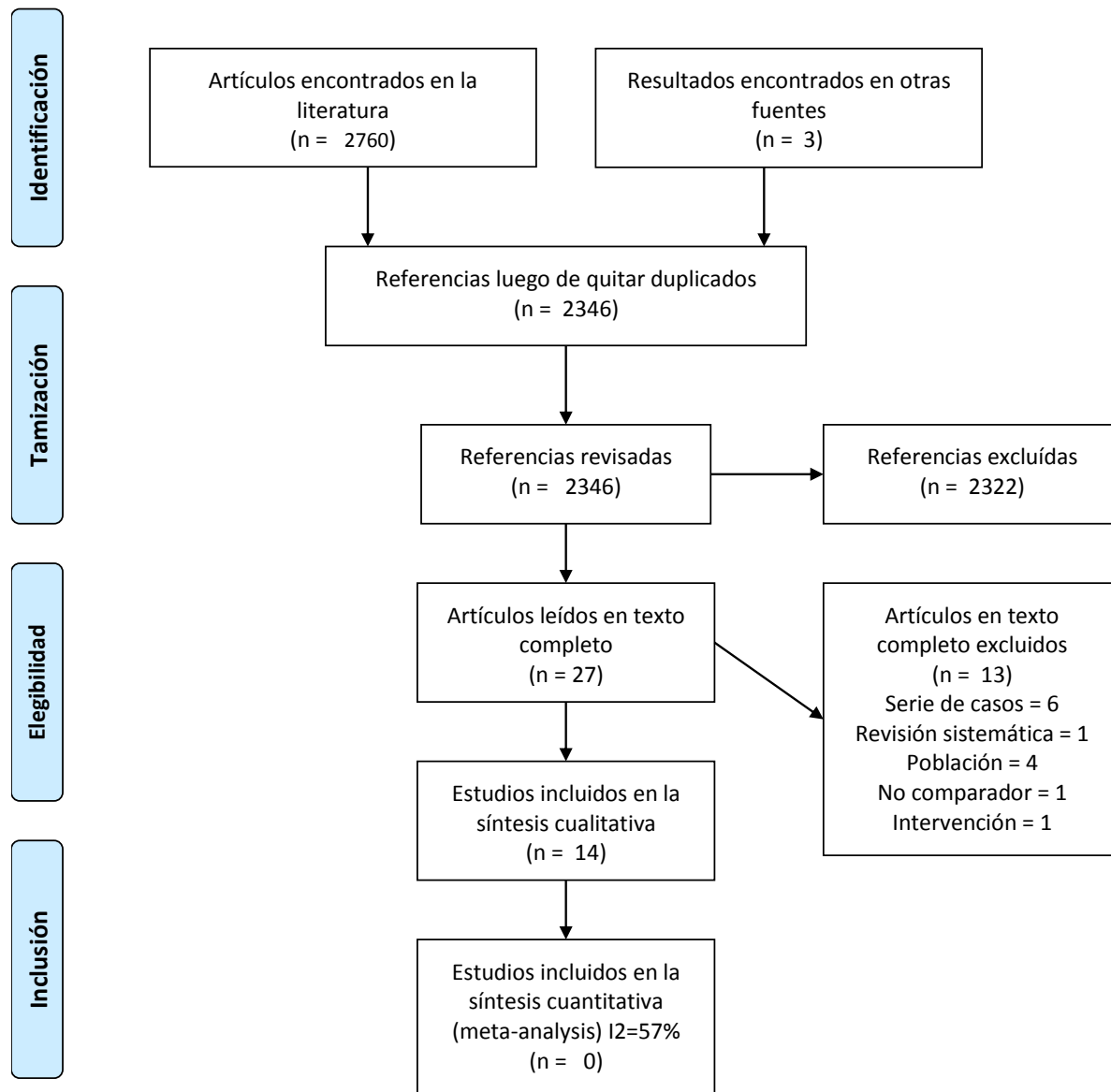
No se tiene prevista ninguna intervención o impacto ambiental, dado que no se realizará ninguna modificación en cuanto a intervenciones o manejo clínico de los pacientes, lo que no modificará la respuesta antimicrobiana del *Treponema Pallidum*. Se pretende con los resultados del estudio el inicio del tratamiento temprano, con el fin de evitar el desarrollo de formas tardías de enfermedad, que conlleven a un aumento de las secuelas con gran impacto en la funcionalidad de los pacientes.

3.Resultados

3.1 Búsqueda

Se realizó una búsqueda inicial obteniendo 2760 artículos en bases de datos y 3 artículos en referencias y otras fuentes. Se descartaron los duplicados obteniendo posteriormente 2346 artículos, cuyo título y resumen fue revisado por parte de los dos examinadores de manera independiente, excluyendo 2322 que no cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Posterior a esta primera búsqueda se obtuvieron 27 artículos primarios que fueron revisados en su texto completo excluyendo 13 de ellos (6 artículos correspondían a series de casos, 1 artículo correspondía a una revisión sistemática, 4 artículos no cumplían el criterio de inclusión de características poblacionales, 1 de ellos no tenía comparador en el estudio y 1 sin cumplir criterios de inclusión de intervención). Se incluyeron 14 artículos en el análisis cualitativo que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión del estudio⁵⁷⁻

Ilustración 1: Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)



3.2 Características de los estudios incluídos

Se incluyeron en el análisis cualitativo 14 estudios que cumplían con los criterios de inclusión. 10 de ellos ((Estudios número 1,2,4,6,7,8,9,11,12 y 14 de anexo D) corresponden a estudios de pruebas diagnósticas y 4 a estudios transversales (Estudios Números: 3,5, 10 y 13 de anexo D). Las fechas de realización de los distintos estudios se encuentran desde 1979 hasta el 2018 y fueron publicados originalmente en idioma inglés.

La población incluida en los diferentes estudios tuvo un rango de edad entre 18 a 87 años, siendo la mayoría del género masculino. Todos los participantes del estudio tenían diagnóstico de sífilis, con prueba treponémica confirmatoria sanguínea positiva y fueron reclutados por presentar síntomas sugestivos de compromiso de sistema nervioso central. No se hizo diferenciación de acuerdo al tiempo de evolución de enfermedad, ni a sus manifestaciones clínicas, así como tampoco se utilizaron criterios diagnósticos clínicos estandarizados en los diferentes estudios, por lo que se incluyeron pacientes con síntomas diversos, incluyendo síntomas y signos sugestivos de meningitis, hasta pacientes con síndromes demenciales avanzados, y los espectros clínicos intermedios.

La prueba índice utilizada en los diferentes estudios fue variable, por lo que se incluyó dentro de la síntesis cualitativa aquellos estudios que evaluaran las variables de VDRL, FTA-ABS, Celularidad, proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo. Se excluyeron del análisis los estudios que no incluyeran dichas variables dentro de su prueba índice.

La prueba índice más utilizada fue el VDRL en líquido cefalorraquídeo, encontrándose 10 estudios en los que se comparó dicha prueba con otras variables tanto en líquido cefalorraquídeo como variables clínicas. De estos 10 estudios, 9 fueron estudios de pruebas diagnóstica y uno (marra 2004) un estudio transversal. Seguido del VDRL, se encuentran los estudios que utilizaban celularidad como prueba índice, encontrándose 6 estudios, dos de los cuales corresponden a estudios transversales. El FTA-ABS fue evaluado en 4 estudios distintos, tres de los cuales corresponden a estudios de pruebas diagnósticas y uno a un estudio transversal. Por último se encontraron dos estudios que usan las proteínas como prueba índice, uno de ellos siendo un estudio de corte transversal.

No se encontraron estudios dentro de la búsqueda en los que se evalúa la glucosa en líquido cefalorraquídeo como prueba índice.

La mayor variabilidad encontrada en los estudios estuvo relacionada al comparador. Dado la ausencia de una prueba estándar de oro para diagnóstico de neurosífilis, los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática utilizan un comparador no estándar, algunos de ellos usando criterios clínicos, y otros usando distintas pruebas de laboratorio en líquido cefalorraquídeo. Ninguno de los 14 estudios encontrados usó el mismo comparador, razón por la cual los resultados son heterogéneos.

Las características de cada uno de los estudios se exponen en la tabla 3-1

Tabla 3-1: Características de los estudios incluidos

Referencia	Población	Intervención	Comparador
Chan 2014	Pacientes mayores de 18 años con síntomas neurológicos y diagnóstico de sífilis; o VDRL persistentemente positiva a pesar de tratamiento o co-infección con VIH	FTA ABS en LCR de 49 pacientes	VDRL, TPPA reactivo en LCR, o Anormalidad en proteínas, glucosa o células en LCR
Chen 2015	Pacientes mayores de 18 años con prueba serológica positiva y síntomas neurológicos	Proteínas y celularidad en LCR de 261 pacientes	rpr reactivo en LCR o TPPA reactivo en LCR
Davis 1989	Adultos con prueba de tamizaje de FTA-ABS en LCR y diagnóstico de sífilis	Prueba de FTA-ABS y VDRL en LCR de 1665 pacientes	Síntomas neurológicos de inicio reciente más Proteínas > 45mg/dl en LCR, > 5cel/mm3 en LCR
Emily 2015	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico serológico de sífilis	VDRL y FTA ABS en LCR de 217 muestras	Celularidad > a 20 cel/uL y sintomatología clínica

Gu 2013	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de sífilis con síntomas neurológicos	VDRL en LCR de 824 pacientes	TPPA en LCR
Hische 1988	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de sífilis	Celularidad > 10c/uL en LCR en 236 muestras	VDRL, FTA ABS en LCR
Jiang 2011	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico serológico de sífilis	VDRL en 75 muestras de LCR	Células > 5u/uL + TPPA en LCR
Liu 2013	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y paraclínico de neurosífilis	Celularidad en líquido cefalorraquídeo de 42 pacientes	Rpr ó vdrl reactivo en LCR + Proteínas >500mg/L y TPPA reactivo en LCR (Criterio diagnóstico)
Luger 2000	Pacientes mayores de 18 años con serología positiva para sífilis	VDRL en 114 muestras de líquido cefalorraquídeo	Diagnóstico clínico + Líquido cefalorraquídeo (FTA-ABS, Proteínas, Celularidad)
McGeeney 1979	Pacientes con VDRL reactivo en suero y síntomas neurológicos compatibles con neurosífilis	FTA ABS en LCR de 235 pacientes	Criterio clínico (2 o más de los siguientes: articulación de Charcot, Disminución de propiocepción, vibración y Disminución de rmt, Ilusión de grandeza, pupilas arreactivas, atrofia óptica, convulsiones de inicio reciente) y VDRL
Marra 2012	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de sífilis y sospecha de neurosífilis	Glucosa y VDRL en 149 muestras de LCR	FTA- Abs + Células >20 u/uL
Marra 2004	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de sífilis y síntomas neurológicos u oftalmológicos, falla a tratamiento o co-infección con VIH	VDRL y celularidad en líquido cefalorraquídeo de 326 pacientes	Diagnóstico clínico

Zheng 2018	Adultos mayores de 18 años con pruebas serológicas para sífilis en LCR	VDRL, celularidad y proteínas en 1254 muestras de líquido cefalorraquídeo	TPPA en LCR
Zhu 2014	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico serológico de sífilis	VDRL y glucosa en 1132 muestras de LCR	Síntomas neurológicos + TPPA reactiva en LCR ó TPPA reactiva y leu >10 c/dL

3.3 Sesgos de los estudios

Para la calificación del riesgo de sesgos se utilizó la herramienta QUADAS-2 para los estudios de pruebas diagnósticas y la herramienta AXIS para los estudios transversales. Cada investigador de manera individual realizó la calificación de cada uno de los estudios, sin encontrarse diferencias inter examinador.

La herramienta QUADAS-2 dispone de 4 dominios, el primero de ellos hace referencia a la selección del paciente, el segundo a la prueba índice, el tercero al estándar de referencia y el cuarto al flujo y sincronización entre la prueba índice y la referencia. Cada uno de estos dominios se calificó mediante la realización de preguntas específicas aplicadas a todos los estudios. En el primer dominio, la selección del paciente, se evaluaron tres preguntas: ¿Se registró una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?, ¿El estudio evitó exclusiones inapropiadas?, ¿se evitó un diseño de casos y controles? Y cada una de ellas se contestó de acuerdo a si el estudio evaluado tiene un alto o bajo riesgo de sesgo, o si no es claro el riesgo de acuerdo a los datos reportados en el estudio. La mayoría de los estudios obtuvo un alto riesgo de sesgo, o riesgo no claro en este dominio, exceptuando el estudio de Zhu 2014 ⁵⁷, donde en los primeros dos ítems obtuvo un bajo riesgo de sesgo, siendo el único estudio en el dominio 1 que obtuvo un bajo riesgo en dos preguntas distintas. En el análisis total del dominio se encontró que el 60% de los estudios tienen un riesgo alto de sesgo, con un 40% restante de riesgo no claro.

En el segundo dominio, que respecta a la prueba índice, se calificó el riesgo mediante la utilización de las siguientes preguntas: ¿Se interpretaron los resultados de las pruebas índices sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?, ¿Si se utilizó un umbral, estaba este especificado?, ¿se consideró una fase de ciclo en la interpretación del

resultado de la prueba índice? En los 10 estudios evaluados se encontró un riesgo alto de sesgo en al menos una pregunta evaluada, siendo el estudio de Zheng 2018⁵⁸ y Marra 2012⁶⁰ los únicos en obtener bajo riesgo respecto a la especificación de un umbral en la prueba índice. En este dominio se encontró un riesgo no claro de sesgo en el 40% de los estudios, siendo el 60% restante correspondiente a un alto riesgo de sesgo.

El dominio número 3 de la herramienta QUADAS-2 permite evaluar el riesgo de sesgos respecto al estándar de referencia o el comparador, incluyendo dentro de su evaluación las siguientes preguntas: ¿Es probable que los estándares de referencia clasifiquen correctamente la condición objetivo?, ¿Se interpretaron los resultados de los patrones de referencia sin conocer los resultados de las pruebas índice?. Con respecto a este dominio, seis de los estudios evaluados presentaron bajo riesgo en cuanto al ítem relacionado a la clasificación correcta de la condición objetivo por medio del estándar de referencia, presentando todos ellos un riesgo alto o no claro en la interpretación de dicho estándar de referencia con respecto a la prueba índice. En este dominio, a pesar de que el desempeño de los estudios es mejor al encontrado en los dominios previos, no tiene el poder suficiente para aportar una calificación de bajo riesgo en el dominio completo, además se debe tener en consideración en el análisis de los sesgos en el dominio del estándar de referencia, que no se usó una única referencia en los estudios evaluados, dado que no hay en la literatura reportado un estándar de oro diagnóstico, por lo que su interpretación debe ser tomada con cautela. Al hacer la calificación de cada uno de sus variables en el dominio correspondiente se encontró un riesgo alto de sesgo en el 20% de los estudios, siendo el 80% restante un riesgo no claro.

Con respecto al dominio número 4 de la herramienta, flujo y sincronización, se utilizaron tres preguntas distintas: ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y el estándar de referencia?, ¿todos los pacientes reciben el mismo estándar de referencia?, ¿todos los pacientes están incluidos en el análisis? Este dominio fue el que obtuvo mejores resultados en la evaluación de los distintos estudios, encontrándose que es el único dominio que presenta un riesgo bajo de sesgo del 40% de sus estudios, siendo el porcentaje restante correspondiente a un riesgo desconocido.

Los estudios transversales se calificaron mediante la herramienta AXIS, la cual dispone de 20 preguntas generales que se realizaron al calificar los 4 estudios restantes incluidos en

el análisis cualitativo, esta herramienta está especificada en el anexo C para su revisión y los resultados de cada estudio se encuentran especificados en la tabla 3-2

Tabla 3-2: Herramienta Quadas-2 para estudios de pruebas diagnósticas

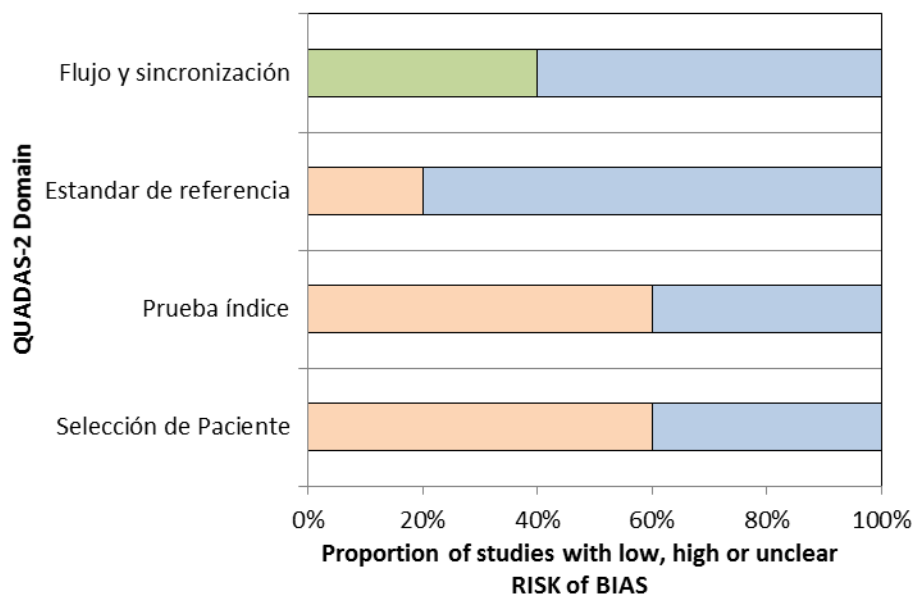
Anexo 3. Herramienta QUADAS-2.											
REFERENCIA	DOMINIO 1: Selección del Paciente			DOMINIO 2: Prueba de índice Todas las pruebas			DOMINIO 3: Estándar de referencia		DOMINIO 4: Flujo y sincronización		
	¿Se registró una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	¿El estudio evitó exclusiones inapropiadas?	¿Se evitó un diseño de casos y controles?	¿Se interpretaron los resultados de las pruebas de índice sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	¿Se utilizó un umbral, ¿estaba preespecificado?	¿Se consideró una fase de ciclo en la interpretación del resultado de la prueba de índice?	¿Es probable que los estándares de referencia clasifiquen correctamente la condición objetivo?	¿Se interpretaron los resultados de los patrones de referencia sin conocer los resultados de las pruebas de índice?	¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba de índice y el estándar de referencia?	¿Todos los pacientes reciben el mismo estándar de referencia?	¿Todos los pacientes están incluidos en el análisis?
Chan 2014	Alto riesgo	No claro	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Davis 1989	Alto riesgo	No claro	No claro	Alto riesgo	No claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	No claro	No claro	Bajo riesgo	No claro
Emily 2015	No claro	No claro	Bajo riesgo	Alto riesgo	No claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro
Hische 1988	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	No claro	No claro	No claro	Bajo riesgo
Liu 2013	No claro	No claro	Bajo riesgo	No claro	No claro	No claro	Bajo riesgo	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro
Luger 2000	No claro	No claro	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	No claro	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Zheng 2018	No claro	Bajo riesgo	Alto riesgo	No claro	Bajo riesgo	No claro	Bajo riesgo	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Zhu 2014	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	No claro	No claro	No claro	Bajo riesgo	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Jiang 2011	Alto riesgo	No claro	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	No claro	No claro	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro
Marra 2012	No claro	No claro	Bajo riesgo	No claro	Bajo riesgo	No claro	Bajo riesgo	No claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	No claro

Resultados

Tabla 3-3: Resumen de resultados de calificación QUADAS-2.

	Selección de Paciente	Prueba índice	Estandar de referencia	Flujo y sincronización
Chan 2014	Alto	Alto	Alto	Bajo
Davis 1989	Alto	Alto	No claro	No claro
Emily 2015	No claro	Alto	Alto	No claro
Hische 1988	Alto	Alto	No claro	No claro
Liu 2013	No claro	No claro	No claro	No claro
Luger 2000	No claro	Alto	No claro	Bajo
Zheng 2018	Alto	No claro	No claro	Bajo
Zhu 2014	Alto	No claro	No claro	Bajo
Jiang 2011	Alto	Alto	No claro	No claro
Marra 2012	No claro	No claro	No claro	No claro

Ilustración 2: Proporción de estudios de acuerdo a riesgo de sesgos



Riesgo Bajo	
Riesgo Alto	
Riesgo no claro	

Tabla 3-4:Herramienta AXIS para estudios transversales

REFERENCIA	Chen 2015	Gu 2013	McGeeney 1979	Marra 2004
Pregunta1	SI	SI	SI	SI
Pregunta2	SI	SI	SI	SI
Pregunta3	NO	NO	NO	NO
Pregunta4	NO	NO CLARO	NO	NO CLARO
Pregunta5	NO	NO CLARO	NO	NO
Pregunta6	NO CLARO	NO	NO	NO
Pregunta7	NO	NO	NO	NO
Pregunta8	NO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO
Pregunta9	NO CLARO	NO	NO	NO CLARO
Pregunta10	SI	SI	SI	SI
Pregunta11	NO CLARO	SI	NO CLARO	SI
Pregunta12	SI	SI	SI	SI
Pregunta13	NO	NO	NO	NO
Pregunta14	NO	NO	NO	NO
Pregunta15	NO CLARO	NO CLARO	NO	NO CLARO
Pregunta16	NO	NO CLARO	NO	NO CLARO
Pregunta17	SI	SI	NO	SI
Pregunta18	SI	SI	NO	SI
Pregunta19	SI	SI	NO	NO
Pregunta20	SI	SI	NO	NO

En el análisis final de los estudios incluidos en la revisión sistemática se encontró que no hay ningún estudio que posea un riesgo bajo de sesgo final, encontrándose 5 estudios con un riesgo moderado de sesgo y 9 estudios restantes con un riesgo alto de sesgo.

La calificación de cada uno de los estudios está disponible para su revisión en la tabla 3

Tabla 3-5: Resumen de calidad de los estudios

Referencia	Calidad metodológica
Chan 2014	Alto riesgo de sesgo
Chen 2015	Alto riesgo de sesgo
Davis 1989	Alto riesgo de sesgo
Emily 2015	Alto riesgo de sesgo
Gu 2013	Intermedio riesgo de sesgo
Hische 1988	Alto riesgo de sesgo
Jiang 2011	Alto riesgo de sesgo
Liu 2013	Intermedio riesgo de sesgo
Luger 2000	Intermedio riesgo de sesgo
McGeeney 1979	Alto riesgo de sesgo
Marra 2012	Intermedio riesgo de sesgo
Marra 2004	Intermedio riesgo de sesgo
Zheng 2018	Intermedio riesgo de sesgo
Zhu 2014	Intermedio riesgo de sesgo

3.4 Análisis de variables

La ausencia de estándar de oro para el diagnóstico de neurosífilis genera que los estudios realizados de pruebas diagnósticas posean una mayor heterogeneidad, esto debido a que los comparadores de las pruebas índices pueden ser diferentes, como sucedió en los estudios primarios incluidos en este análisis cualitativo. Este hecho no permite que se pueda generar una correcta comparación entre la precisión diagnóstica de la prueba índice y la referencia, dado que no hay una prueba única que se haya usado en otros estudios para dicho fin. Esta limitación conlleva a que en los estudios primarios se realicen análisis de correlación entre las distintas pruebas, más no análisis reales de sensibilidad y especificidad. Los estudios primarios encontrados muestran estos análisis de concordancia en términos de especificidad y sensibilidad, que se han agrupado dependiendo de la prueba diagnóstica estudiada, analizando los porcentajes encontrados

en cada uno de los estudios, así como el método de comparación que se utilizó como referencia.

3.4.1 VDRL en líquido cefalorraquídeo

La prueba índice con mayor número de estudios encontrados correspondió al VDRL en líquido cefalorraquídeo. Se encontraron 9 estudios cuyo propósito era determinar el rendimiento diagnóstico de la prueba. Cada uno de los estudios tenía como comparador distintas pruebas diagnósticas en líquido cefalorraquídeo, así como algunos incluyeron las características clínicas como prueba de referencia (Davis 1989, Emily 2015, Luger 2000, Marra 2004, Zhu 2014). Se encontraron valores en el análisis de concordancia presentado como sensibilidad desde un 27 a un 93,1% y como especificidad desde un 69 a un 100%. El estudio que presentó mejor desempeño del VDRL fue el realizado por Jiang et al, presentando valores de sensibilidad de 93,1% y de especificidad de 100%, sin embargo hay que tener en consideración el comparador utilizado, que consistió en una celularidad por encima de 5 cel/ml y una prueba TPPA en LCR reactiva, que no es una prueba que se encuentre estandarizada para su uso en líquido cefalorraquídeo, lo que genera que los resultados no seas interpretables.

Las características específicas de la prueba en cada estudio se detallan en la tabla 3-6

Resultados

Tabla 3-6: Análisis de concordancia de VDRL en líquido cefalorraquídeo

Referencia	Davis 1989	Emily 2015	Emily 2015	Gu 2013	Jiang 2011	Luger 2000	Marra 2012	Marr a 2004	Zhe ng 2018	Zhu 2014
Comparador	Clínica/ Prot/células	Leu >20	Clínica	TPP A	Cel >5 + TPPA	Clínica + FTA/Prot-Cels	FTA + Cels> 20	Clínica	TPP A	Clínica + TPPA ó cel>10
Sensibilidad %	27	54	69		93,1	91,7	66,7			81,4
Especificidad %	100	75	73		100	100	80,2			90,3
Número de Pacientes	4/38			204/824				22/65	60/1254. 42/53	

3.4.2 FTA-abs en Líquido cefalorraquídeo

La prueba de FTA-abs fue evaluada en diferentes estudios primarios de pruebas diagnósticas. Se encontraron en total 4 estudios cuyo propósito fue determinar el rendimiento diagnóstico de la prueba para neurosífilis. Se encontraron valores de concordancia presentados como sensibilidad desde un 70 a un 85,7% y como especificidad de 51 al 54%. El estudio de Emily 2015 comparó la prueba de FTA-ABS frente a dos escenarios distintos. El primero frente a una celularidad en líquido cefalorraquídeo mayor a 20 cel/ml, encontrando unos valores de concordancia presentados como sensibilidad en 70% y especificidad del 54%. El segundo escenario comparó la prueba frente al diagnóstico clínico encontrando que su sensibilidad aumentaba, sin embargo presentando una leve disminución de su especificidad. El estudio que presentó mejor desempeño fue el de Chan 2014, encontrándose valores de sensibilidad del 85,7% y especificidad del 86%, sin embargo, al evaluar el comparador se observa que se hizo el análisis de concordancia frente a cualquier prueba positiva en líquido cefalorraquídeo, lo que permite que mejoren los valores finales presentados, sin ser un valor que se pueda interpretar de manera exacta.

Las características específicas de la prueba en cada estudio se detallan en la tabla 3-7

Tabla 3-7: Análisis de concordancia de FTA-abs en LCR

Referencia	Chan 2014	Davis 1989	Emily 2015	Emily 2015	McGeeney
Comparador	VDRL/TPPA/Cels-Prot_Gluc	Clínica + Prot >45 + Cels >5	Cel >20	Clínica	Clínica + VDRL
Sensibilidad %	85,7		70	81	
Especificidad %	86		54	51	
Número de Pacientes		48/1665			15/84

3.4.3 Celularidad en líquido cefalorraquídeo

Para el análisis de celularidad en líquido cefalorraquídeo se encontraron 5 estudios en los cuales se utilizaron puntos de corte distintos y comparadores diferentes en cada uno de ellos. El análisis de concordancia se realizó exclusivamente en el estudio de Liu 2013, presentando valores de sensibilidad del 59,5% y de especificidad de 92,5% para un punto de corte de más de 10 cel/ml, al compararse frente a una prueba de rpr positiva en líquido cefalorraquídeo, o VDRL + TPPA en líquido cefalorraquídeo y síntomas clínicos de enfermedad. Los estudios restantes no presentaron valores de concordancia presentados como sensibilidad y especificidad, sino valores absolutos del número de pacientes con dicha prueba positiva, de acuerdo al comparador usado.

Las características específicas de la prueba en cada estudio se detallan en la tabla 3-8

Tabla 3-8: Análisis de concordancia de celularidad en LCR

	Células > 5u/uL		Células > 10u/uL		Células > 20u/uL	
Referencia	Chen 2015	Zheng 2018	Hische 1988	Liu 2013	Marra 2004	Zheng 2018
Comparador	Rpr - TPPA	TPPA	VDRL - FTA	Rpr ó VDRL+TPPA+ Clínica	Clínica	TPPA
Sensibilidad %				59,5		
Especificidad %				92,5		
Número de Pacientes	47/85	22/42			24/65	14/42
LR positivo			20,2			

3.4.4 Proteínas

El análisis del rendimiento diagnóstico de las proteínas en líquido cefalorraquídeo se evaluó en dos estudios, Chen 2015 y Zheng 2018, sin embargo ninguno de los dos estudios realizó un análisis de concordancia frente a los comparadores. Se presentaron los datos como valores absolutos en los que se especificó el número de pacientes que había presentado proteínas elevadas en LCR (>40md/dl) frente a los pacientes con una prueba de rpr y TPPA positiva en LCR (Chen 2015) y frente a una prueba de TPPA positiva en LCR exclusivamente (Zheng 2018).

Las características específicas de la prueba en cada estudio se detallan en la tabla 3-9

Tabla 3-9: Análisis de concordancia de Proteínas en LCR.

Referencia	Chen 2015	Zheng 2018
Comparador	Rpr – TPPA	TPPA
Sensibilidad %		
Especificidad %		
Número de Pacientes	52/85	23/42

3.4.5 Glucosa

En cuanto al análisis de la glucosa en líquido cefalorraquídeo no se encontraron estudios que evaluaran su concordancia frente a otras pruebas. Múltiples estudios utilizan dicho parámetro como prueba comparador junto a otros laboratorios realizados en líquido cefalorraquídeo, sin embargo sin encontrarse un estudio primario donde se valida dicha utilización.

3.5 Estudios excluidos

En la búsqueda inicial para la inclusión en el análisis cualitativo se encontraron 27 artículos para revisión de texto completo, de los cuales fueron excluidos 13. 6 artículos se excluyeron debido a que se trataban de series de casos, 4 artículos dado que no cumplían los criterios de inclusión referentes a la población, 1 de ellos con población asintomática incluida en el estudio, dos artículos se excluyeron debido a que no cumplían con los criterios de inclusión de la prueba, dado que uno no presentaba comparador en su revisión y en el otro estudio la prueba índice no correspondía con las pruebas índice requeridas

para la revisión sistemática. El último estudio () fue excluido dado que se trataba de una revisión sistemática, por lo que no podía ser incluido en la revisión.

Las razones de la exclusión de cada estudio están especificadas en la tabla 3-10

Tabla 3-10: Razón de exclusión de los estudios

Referencia	Razón de exclusión
Al semari 2001	Serie de casos
Cheng 2014	Serie de casos
Deiuhurst 1969	No hay comparador
Katsarolis 2012	Asintomáticos
Luer 1981	Serie de casos
Luger 1981	Serie de casos
Morello 2009	No cumple criterio de inclusión de población
Roberts 1995	Serie de casos
Russow 1994	No cumple criterio de inclusión de población
Tomberlin 1984	No cumple criterio de inclusión de población
Xiao 2017	No cumple criterio de inclusión de intervención
Schiceman 1987	Serie de casos
Harding 2012	Revisión sistemática

3.5.1

4. Discusión

El uso del estudio de líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis se realiza de manera rutinaria, sin embargo no se conoce con claridad el desempeño del mismo para dicho fin. Las pruebas comúnmente evaluadas son el VDRL, FTA-Abs, Celularidad, glucosa y proteínas, pero ninguna de ellas tiene el suficiente poder diagnóstico para confirmar o descartar la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son igualmente variadas, teniendo cuadros clínicos compatibles con meningitis subaguda, hasta cuadros severos de demencia con compromiso medular. Esta variabilidad de pruebas realizadas en el líquido cefalorraquídeo, las distintas manifestaciones clínicas presentadas por la enfermedad y la ausencia de estándar de oro son las limitantes para la realización de un diagnóstico adecuado.

Dado esta ausencia de estándar de oro diagnóstico, los estudios primarios de pruebas diagnósticas realizados con el fin de evaluar el rendimiento de una prueba, no pueden obtener valores de sensibilidad y especificidad reales, dado que no hay un comparador universal, por lo que los resultados obtenidos son en realidad análisis de concordancia, donde se evalúa la prueba índice que desempeño tiene frente a la prueba estándar, sin embargo sin aproximarnos de manera verdadera a la población realmente enferma o la población sana, lo que limita la metodología de los estudios, haciendo que la misma sea muy variable entre estudios primarios, limitando además la comparación entre ellos.

Esta variabilidad no solo en la metodología de los diferentes estudios, sino la variabilidad del estándar de oro diagnóstico y de los comparadores produce una limitación en cuanto a la heterogeneidad de los estudios, lo que dificulta su análisis cuantitativo, permitiendo solamente un análisis cualitativo. En el presente estudio se encontró heterogeneidad no solo en cuanto a metodología, que estaba siendo determinada por la ausencia de aleatorización, el no enmascaramiento y los diseños de casos y controles; encontrándose además heterogeneidad en el estándar de referencia, calculando una heterogeneidad

estadística mediante I2 de 57%, lo que determinó la decisión de realizar un análisis cualitativo.

El análisis cualitativo permitió observar el comportamiento en los diferentes estudios de cada una de las variables evaluadas, encontrando que el VDRL fue el método índice más abordado en los distintos estudios primarios, con 9 estudios que evaluaban su comportamiento frente a otros comparadores, los cuales también fueron diferentes para cada autor, pudiéndose realizar un análisis de concordancia en el que se encontraron valores interpretados como sensibilidad tan bajos como 27% hasta resultados de 93%, y en especificidad del 69% al 100%. La primera limitante en dichos resultados, como se había mencionado con anterioridad, es el Gold estándar diagnóstico, ya que cada estudio tiene un comparador diferente, por lo que los resultados no pueden ser interpretados de manera conjunta. Además, los valores encontrados tienen una alta variabilidad, con rangos muy distintos entre los diferentes estudios, sin embargo, sin obtener un rendimiento diagnóstico adecuado, por lo que no confirma o descarta con certeza la enfermedad.

Las siguientes variables mayormente estudiadas fueron la celularidad y el FTA-abs en líquido cefalorraquídeo, donde se encontraron valores de concordancia del 70-85% para el caso del FTA-abs y del 59,5% para el caso de la celularidad. Así como en los estudios donde se evaluaba en VDRL, los estudios mencionados que evalúan estas dos variables tienen el mismo problema metodológico de la ausencia de estándar de oro, así como la gran variabilidad de los comparadores, lo que limita la interpretación de los resultados de cada estudio, resultando en alta heterogeneidad. En el caso de la celularidad en líquido cefalorraquídeo, no solo los comparadores son variables, sino que la prueba índice tiene puntos de corte distintos, lo que altera los valores encontrados, contribuyendo a la heterogeneidad previamente presentada. En estos últimos, en la mayoría de los estudios, no se hace una prueba de concordancia, por lo que los valores son número absolutos de prueba índice positiva respecto al comparador, lo que no permite obtener información del comportamiento de dicha prueba diagnóstica

En cuanto al análisis de proteínas en líquido cefalorraquídeo se encontraron dos estudios donde se utilizaron dos comparadores diferentes, pero un punto de corte similar entre cada uno, sin embargo sin obtenerse datos de concordancia en porcentajes sino en números

absolutos, haciendo difícil la interpretación de rendimiento de dicha prueba como diagnóstico para neurosífilis.

En cuanto a los estudios del análisis de glucosa para el diagnóstico de neurosífilis, no se encontró ninguno que evaluara dicho parámetro como prueba índice, utilizándolo solo como prueba comparador en algunos análisis.

Por otra parte no solo el diseño metodológico de los estudios fue una limitante para la realización de un análisis cuantitativo, sino que el riesgo de sesgo de cada uno de ellos, evaluado mediante las herramientas de QUADAS-2 y la herramienta AXIS fue alto, lo que generó aun mayor heterogeneidad.

Los estudios evaluados mediante la herramienta QUADAS-2, donde se calificaron 4 dominios, cada uno de ellos con unas preguntas específicas, mostraron como resultado un alto riesgo de sesgo y riesgo intermedio del mismo en todos los estudios evaluados, siendo los puntajes más bajos encontrados en el cuarto dominio, sin embargo, sin lograrse un bajo riesgo de sesgo en más del 40% de ellos, por lo que en la puntuación final no generaron impacto. Esta calificación de riesgo de sesgo implica que el diseño metodológico de cada uno de los estudios evaluados no es el suficiente para brindar información veraz en cuanto a rendimiento diagnóstico de las pruebas, lo que implicaría la necesidad de realización de estudios con mayor calidad metodológica, con el fin de que los resultados encontrados puedan ser interpretados con mayor veracidad.

Mediante la herramienta AXIS se evaluaron los estudios de corte transversal, encontrando que los 4 de ellos presentaban riesgo alto e intermedio de sesgo, por lo que, al igual que los estudios evaluados por medio de la herramienta QUADAS, no pudieron ser interpretados con veracidad, lo que generó a su vez la dificultad para su homogenización, y su posterior análisis cuantitativo.

Estos hallazgos encontrados en cuanto a la calidad metodológica de los estudios, el riesgo alto e intermedio de sesgo y la ausencia de estándar de oro diagnóstico son los mayores limitantes a la hora de la realización del análisis cuantitativo de los valores encontrados para cada prueba diagnóstica, sin embargo nos permite la realización de un análisis cualitativo de cada una de ellas.

En los resultados evaluados, no hay ninguna prueba diagnóstica que cuente con una sensibilidad o una especificidad suficiente para confirmar o descartar la enfermedad, así como, al no haber una prueba estándar de oro específica, ni un comparador que pueda generalizarse entre los distintos estudios, los análisis de concordancia son variados, lo que no permite que se realice una aproximación del valor diagnóstico de cada prueba, por lo que la realización del estudio de líquido cefalorraquídeo en la población evaluada, no aporta un mayor poder diagnóstico al que se presenta mediante la sospecha clínica, cuando se tiene una prueba treponémica positiva en sangre

5. Conclusiones

El presente estudio demuestra que el uso rutinario de la punción lumbar, a partir de los datos aquí obtenidos, no aporta mayor poder diagnóstico comparado con el criterio clínico, en pacientes adultos con prueba treponémica positiva en suero y síntomas sugestivos de compromiso de sistema nervioso central, dado que cada una de las pruebas evaluadas (VDRL, FTA-abs, Celularidad, proteínas y glucosa) no tiene un rendimiento diagnóstico suficiente para confirmar o descartar la enfermedad.

Se requieren estudios con mejor calidad metodológica, en los que se realice una adecuada aleatorización, así como el uso de un comparador específico para las diferentes pruebas índice, y se asegure la reducción de los sesgos, con el fin de evaluar con mayor certeza si los desenlaces de las pruebas pueden generar una mayor certeza diagnóstica a la ya presentada mediante la sospecha clínica.

6. Implicaciones para la práctica clínica

El resultado del presente trabajo de investigación conlleva a la necesidad de la realización de estudios de mejor calidad metodológica con el fin de evaluar el verdadero rendimiento de las pruebas diagnósticas utilizadas. Por otra parte, genera la premisa de que el estudio de líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de neurosífilis no tiene un sustento válido para su realización, dado que no se encuentran resultados que confirmen o descarten la enfermedad, por lo que sus resultados no deberían influir en la decisión de inicio de tratamiento, en pacientes mayores de 18 años de edad que presenten una prueba treponémica positiva en sangre y síntomas sugestivos de compromiso de sistema nervioso central.

A. Anexo: Términos de estrategia de búsqueda

- (treponemal screening assay).tw
- (treponemal adj3 screening adj3 assay).tw
- Exp (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test)/
- (fluorescent treponemal antibody absorption).tw
- (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test).tw
- (FTA-ABS).tw
- (FTA ABS).tw
- Exp adult/
- Adult.tw
- Adults.tw
- (neuropsychiatric manifestations).tw
- (neuropsychiatric adj3 manifestations).tw
- Exp Neurologic Manifestations/
- (Neurological Manifestation).tw
- (Neurologic adj3 Manifestation).tw
- (Neurologic Signs and Symptoms).tw
- (Neurologic Deficit).tw
- (Neurologic adj3 Deficit).tw
- (Neurologic Symptom).tw
- (Neurologic adj3 Symptom).tw
- (Neurologic Finding).tw
- (Neurologic adj3 Finding).tw
- (Neurologic Sign).tw
- (Neurologic adj3 Sign).tw
- (Neurologic Dysfunctions).tw

- Exp Syphilis, Latent/
- (Latent Syphilis).tw
- (Latent adj3 Syphilis).tw
- (positive serum rapid plasma regain).tw
- (psychiatric manifestations).tw
- (psychiatric symptoms).tw
- (positive treponemal tests).tw

- Exp cerebrospinal fluid/
- (cerebrospinal fluid).tw
- (Cerebro Spinal Fluid).tw
- (lumbar puncture).tw
- Exp Spinal Puncture/
- (Spinal Puncture).tw
- (Spinal Tap).tw
- (spinal fluid).tw
- Csf.tw
- (liquor cerebrospinalis).tw
- (positive CSF intrathecal T pallidumantibody index).tw

- Neurosyphilis.tw
- Exp Neurosyphilis/
- (Central Nervous System Syphilis).tw
- (CNS Syphilis).tw
- (Gummatous Neurosyphilis).tw
- (General Paralysis).tw
- (General Paralyses).tw
- (General Paresis of the Insane).tw
- (General Paresis).tw
- (General Pareses).tw
- Tabes dorsalis.tw
- Exp Tabes dorsalis/
- (Tabetic Neurosyphilis).tw
- (Tabes Spinalis).tw

- (Locomotor Ataxia).tw
- (Syphilitic Meningomyelitis).tw
- (Syphilitic Meningomyelitides).tw
- (Myelosyphilis).tw
- (Spinal Cord Syphilis).tw
- (syphilitic meningitis).tw
- (ocular syphilis).tw
- (syphilitic mielitis).tw
- (meningovascular syphilis).tw
- (syphilitic dementia).tw
- (syphilitic gumma).tw
- (Syphilitic Insanity).tw
- (syphilitic myelopathy).tw
- (Acute Syphilitic Meningitis).tw
- (Optic atrophy).tw

B. Anexo: Herramienta QUADAS-2

QUADAS-2

Phase 1: State the review question:

<i>Patients (setting, intended use of index test, presentation, prior testing):</i>
<i>Index test(s):</i>
<i>Reference standard and target condition:</i>

Phase 2: Draw a flow diagram for the primary study

Phase 3: Risk of bias and applicability judgments

QUADAS-2 is structured so that 4 key domains are each rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signalling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION**A. Risk of Bias**

Describe methods of patient selection:

- ❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes/No/Unclear
- ❖ Was a case-control design avoided? Yes/No/Unclear
- ❖ Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes/No/Unclear

Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

Is there concern that the included patients do not match the review question? CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

A. Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

- ❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes/No/Unclear
- ❖ If a threshold was used, was it pre-specified? Yes/No/Unclear

Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD**A. Risk of Bias**

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

- | | |
|---|----------------|
| ❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? | Yes/No/Unclear |

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING**A. Risk of Bias**

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

- | | |
|---|----------------|
| ❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Did all patients receive a reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Did patients receive the same reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Were all patients included in the analysis? | Yes/No/Unclear |

Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

Tomado de: <http://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/quadas/migrated/documents/quadas2.pdf>

C. Anexo: Herramienta AXIS

Introduction

1 Were the aims/objectives of the study clear?

Methods

2 Was the study design appropriate for the stated aim(s)?

3 Was the sample size justified?

4 Was the target/reference population clearly defined? (Is it clear who the research was about?)

5 Was the sample frame taken from an appropriate population base so that it closely represented the target/reference population under investigation?

6 Was the selection process likely to select subjects/participants that were representative of the target/reference population under investigation?

7 Were measures undertaken to address and categorise non-responders?

8 Were the risk factor and outcome variables measured appropriate to the aims of the study?

9 Were the risk factor and outcome variables measured correctly using instruments/measurements that had been trialled, piloted or published previously?

10 Is it clear what was used to determine statistical significance and/or precision estimates? (eg, p values, CIs)

11 Were the methods (including statistical methods) sufficiently described to enable them to be repeated?

Results

12 Were the basic data adequately described?

13 Does the response rate raise concerns about non-response bias?

14 If appropriate, was information about non-responders described?

15 Were the results internally consistent?

16 Were the results for the analyses described in the methods, presented?

Discussion

17 Were the authors' discussions and conclusions justified by the results?

18 Were the limitations of the study discussed?

Other

19 Were there any funding sources or conflicts of interest that may affect the authors' interpretation of the results?

20 Was ethical approval or consent of participants attained?

Tomado de <http://bmjopen.bmj.com>

D. Anexo: Estudios incluidos

1. Zhu L, Gu X, Peng RR, et al. Comparison of the cerebrospinal fluid (CSF) toluidine red unheated serum test and the CSF rapid plasma reagin test with the CSF Venereal Disease Research Laboratory test for diagnosis of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients in China. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):736-740. doi:10.1128/JCM.02522-13
2. Zheng S, Lin RJ, Chan YH, Ngan CCL. Biological false-positive venereal disease research laboratory test in cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurosyphilis – a case-control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(3):474-481. doi:10.1111/jdv.14681
3. McGeeney. Utility of the FTA-abs Test of Cerebrospinal Fluid in the Diagnosis of Neurosyphilis. *Sex Transm Dis* 1979.
4. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis.* 2012;39(6):453-457. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde
5. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. *J Infect Dis.* 2004;189(3):369-376. doi:10.1086/381227
6. A.F. Luger. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS.* 2000;11(4):224-234. doi:10.1258/0956462001915750
7. Liu LL, Zhang HL, Huang SJ, et al. Assessing cerebrospinal fluid abnormalities in neurosyphilis patients without human immunodeficiency virus infection. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(4):1120-1124. doi:10.1016/j.intimp.2013.10.008
8. Jiang Y, Chen X, Ma X, Yang Y, Peng F, Hu X. The usefulness of toluidine red unheated serum test in the diagnosis of HIV-negative neurosyphilis. *Sex Transm Dis.* 2011;38(3):244-245. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181f42093
9. Hleche EAH, Wolters EC, Trotsenburg L Van, Eylc RVW Van, Bos JD. CerebrospinalFluid IgG and 1gMIndexes as Indicatorsof Active Neurosyphilis. 1988;34(4):665-667.

10. Gu W, Yang Y, Wu L, Yang S, Ng LK. Comparing the performance characteristics of CSF-TRUST and CSF-VDRL for syphilis: A crosssectional study. *BMJ Open*. 2013;3(2):1-5. doi:10.1136/bmjopen-2012-002204
11. Wilcox T, Hirshkowitz A. NIH Public Access. 2015;85(0 1):1-27. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.045.The
12. Davis LE, Schmitt JW. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol*. 1989;25(1):50-55. doi:10.1002/ana.410250108
13. Chen YY, Zhang YF, Qiu XH, et al. Clinical and laboratory characteristics in patients suffering from general paresis in the modern era. *J Neurol Sci*. 2015;350(1-2):79-83. doi:10.1016/j.jns.2015.02.021
14. Chan Y, Yeung KH, Ho HF, et al. Use of cerebrospinal fluid enzyme immunoassay for diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS*. 2014;25(8):571-578. doi:10.1177/0956462413515452

E. Estudios excluidos

1. Xiao Y, Tong ML, Liu LL, et al. Novel predictors of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients with neurological symptoms: An observational study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):4-13. doi:10.1186/s12879-017-2339-3
2. Al-Semari AM, Bohlega SI, Cupler EJ, Al-Watban JA, McLean DR. Pitfalls in cerebrospinal fluid test for the diagnosis of neurosyphilis. *Saudi Med J.* 2001;22(1):26-29.
3. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: A systematic review. *Sex Transm Dis.* 2012;39(4):291-297. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824c0e62
4. Cheng YJ, Tsai HC, Ye SY, et al. Elevated cerebrospinal fluid nitrite level in human immunodeficiency virus-infected patients with neurosyphilis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(6):512-517. doi:10.1016/j.jmii.2013.07.004
5. Katsarolis. Diagnosis of neurosyphilis in people living with HIV infection: lumbar puncture beyond CNS symptoms. 2017;91:399-404.
6. Gschnait F, Schmidt BL, Luger A. Cerebrospinal fluid immunoglobulins in neurosyphilis. *Sex Transm Infect.* 1981;57(4):238-240. doi:10.1136/sti.57.4.238
7. Luger A, Schmidt BL, Steyrer K, Schonwald E. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebrospinal fluid. *Sex Transm Infect.* 1981;57(4):232-237. doi:10.1136/sti.57.4.232
8. Roberts MC, Emsley RA. Cognitive change after treatment for neurosyphilis. Correlation with CSF laboratory measures. *Gen Hosp Psychiatry.* 1995;17(4):305-309. doi:10.1016/0163-8343(95)00030-U
9. Russouw HG, Roberts MC, Emsley RA, Joubert JJ. The usefulness of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *South African Med J.* 1994;84(10):682-684.
10. Schiemann J, Osuna E, et al. Sifilis del sistema nervioso. *Acta Médica Colombiana* Vol. 12 No. 2 (Marzo-Abril) 1987

11. Deihurst K. The composition of the cerebro-spinal fluid in the neurosyphilitic psychoses. *Acta Neurol. Scandinav.* 45, 119-123, 1969
12. Del G, Morello C, Heredia MB, Cáceres MI. Inmunología Neurosífilis, evaluación de pruebas inmunológicas para su diagnóstico Immunological test evaluation for neurosyphilis diagnosis*. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2009;43(2):209-212. <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v43n2/v43n2a05.pdf>.
13. Tomberlin MG, Holtom PD, Owens JL, Larsen RA. Evaluation of neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 1994;18(3):288-294. doi:10.1093/clinids/18.3.288

Bibliografía

1. Lukehart SA1, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*. 109(11):855-862.
2. Marra CM. Update on neurosyphilis. *Curr Infect Dis Rep*. 2009;11(2):127-134. doi:10.1007/s11908-009-0019-1
3. Marra CM. Neurosyphilis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015;21(6):1714-1728. doi:10.1212/CON.0000000000000250
4. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. *J Infect Dis*. 2004;189(3):369-376. doi:10.1086/381227
5. Lukehart SA. Invasion of the Central Nervous System by *Treponema pallidum*: Implications for Diagnosis and Treatment. *Ann Intern Med*. 1988;109(11):855. doi:10.7326/0003-4819-109-11-855
6. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, Stevens G, Gottlieb S, Kiarie J TM. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e01.
7. Marks M, Jarvis JN, Howlett W, Mabey DCW. Neurosyphilis in Africa: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(8):e0005880. doi:10.1371/journal.pntd.0005880
8. No Title. <https://www.cdc.gov/std/stats16/syphilis.htm>.
9. Chrz A, Adam W. Diverse clinical presentations of neurosyphilis : focus on differential diagnosis. 2017:2-3.
10. Zhong X, Shi H, Hou L, et al. Neuropsychiatric Features of Neurosyphilis: Frequency, Relationship with the Severity of Cognitive Impairment and Comparison

- with Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;43(5-6):308-319. doi:10.1159/000476060
11. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1461-1472. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00098-5
 12. Krämer S, Clark D, Ziegenbein M. Chronischer Verlauf einer Neuroloues. *Nervenarzt*. 2017;17-19. doi:10.1007/s00115-017-0465-1
 13. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(12):1581-1593. doi:10.1111/jdv.12734
 14. Burstein GR, Workowski KA. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*. Vol 15.; 2003. doi:10.1097/00008480-200308000-00006
 15. ROCKWELL DH, YOBBS AR MMJ. THE TUSKEGEE STUDY OF UNTREATED SYPHILIS; THE 30TH YEAR OF OBSERVATION. *Arch Intern Med*. 1964;114(792).
 16. Hook EW 3rd MC. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med*. 1992;326(16):1060.
 17. Hook EW. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-1557. doi:10.1016/S0140-6736(16)32411-4
 18. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Landay AL. The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: A population-level analysis of New York City men. 2014:1-34.
 19. Singh AE, Romanowski B. Syphilis : Review with Emphasis on Clinical , Epidemiologic , and Some Biologic Features Syphilis : Review with Emphasis on Clinical , Epidemiologic , and Some Biologic Features. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):187-209.
 20. Cherneskie T. An Update and Review of the Diagnosis and Management of Syphilis. 2006;(2006). doi:10.1007/s11910-014-0512-2
 21. Clark EG DN. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: An epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am*. 1964;48:613.
 22. Vafaie J, Weinberg JM, Smith B, Mizuguchi RS. Alopecia in Association With Sexually Transmitted Disease: A Review. 2005;76(December):361-366.
 23. Hunte W, al-Ghraoui F CR. Secondary syphilis and the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1993;3(7):1351.
 24. Murphy CJ, Bhatt A, Chen W, Malli A, McGorisk T, Kelly SG. Syphilitic hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):920. doi:10.1016/S2468-1253(17)30155-3
 25. Bhai S, Lyons JL. Neurosyphilis Update: Atypical is the New Typical. *Curr Infect*

- Dis Rep.* 2015;17(5):1-6. doi:10.1007/s11908-015-0481-x
26. Marra CM, Sahi SK, Tantalo LC, et al. Toll-like receptor polymorphisms are associated with increased neurosyphilis risk. *Sex Transm Dis.* 2014;41(7):440-446. doi:10.1097/OLQ.0000000000000149
 27. Mothapo KM, Verbeek MM, Van Der Velden LB, et al. Has CXCL13 an added value in diagnosis of neurosyphilis? *J Clin Microbiol.* 2015;53(5):1693-1696. doi:10.1128/JCM.02917-14
 28. Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, Sahi SK, Tantalo LC. Cerebrospinal fluid Treponema pallidum particle agglutination assay for neurosyphilis diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2017;55(6):1865-1870. doi:10.1128/JCM.00310-17
 29. McAuley J, Hughes G. Neurosyphilis presenting as parkinsonism. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:1-4. doi:10.1136/bcr-2015-210277
 30. Serrano-Cardenas KM, Sánchez-Rodríguez A, Pozueta A, Pelayo AL, Riancho J. Mesial encephalitis: an uncommon presentation of neurosyphilis: a case report and review of the literature. *Neurol Sci.* 2017:1-4. doi:10.1007/s10072-017-3109-0
 31. Yao Y, Huang E, Xie B, Cheng Y. Neurosyphilis presenting with psychotic symptoms and status epilepticus. *Neurol Sci.* 2012;33(1):99-102. doi:10.1007/s10072-011-0563-y
 32. Salamano R, Ballesté R, Perna A, et al. El examen del líquido céfalo raquídeo puede ser útil en el diagnóstico de neurosífilis en pacientes VIH + asintomáticos con sífilis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(2):128-132. doi:10.1590/0004-282X20160016
 33. Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: When to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* 2007;34(3):141-144. doi:10.1097/01.olq.0000230481.28936.e5
 34. Conde-Sendín MÁ, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA-M. Current Clinical Spectrum of Neurosyphilis in Immunocompetent Patients. *Eur Neurol.* 2004;52(1):29-35. doi:10.1159/000079391
 35. Perez Barragán E, Urdez Hernández E, Pérez Orozco B, Sánchez González M. Meningovascular neurosyphilis with basilar artery thrombosis in HIV patient. *J Infect Public Health.* 2017:9-11. doi:10.1016/j.jiph.2017.09.009
 36. Punia V, Rayi A, Sivaraju A. Stroke after Initiating IV Penicillin for Neurosyphilis: A Possible Jarisch-Herxheimer Reaction. *Case Rep Neurol Med.* 2014;2014:1-4. doi:10.1155/2014/548179
 37. Moradi A, Salek S, Daniel E, et al. Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(2):334-343.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.10.030
 38. Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their

- response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology*. 2000;107(11):2015-2023. doi:10.1016/S0161-6420(00)00457-7
39. Apinyawasisuk S, Poonyathalang A, Preechawat P, Vanikieti K. Syphilitic Optic Neuropathy: Re-emerging Cases over a 2-Year Period. *Neuro-Ophthalmology*. 2016;40(2):69-73. doi:10.3109/01658107.2015.1134586
 40. Smith GT, Goldmeier D, Migdal C. Neurosyphilis with optic neuritis: An update. *Postgrad Med J*. 2006;82(963):36-39. doi:10.1136/pgmj.2004.020875
 41. Yimtae K, Srirompotong S, Lertsukprasert K. Otosyphilis: A review of 85 cases. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2007;136(1):67-71. doi:10.1016/j.otohns.2006.08.026
 42. Zheng D, Zhou D, Zhao Z, et al. The Clinical Presentation and Imaging Manifestation of Psychosis and Dementia in General Paresis: A Retrospective Study of 116 Cases. *J Neuropsychiatr*. 2011;23(3):300-307. doi:10.1176/appi.neuropsych.23.3.300
 43. Lee JW, Wilck M, Venna N. Dementia due to neurosyphilis with persistently negative CSF VDRL. *Neurology*. 2005;65(11):1838. doi:10.1212/01.wnl.0000187082.92497.95
 44. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis*. 2004;38(7):1001-1006. doi:10.1016/S0513-5117(08)70303-X
 45. Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, He P, Smith L V., Kerndt PR. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): Neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004. *Sex Transm Dis*. 2008;35(5):430-434. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181644b5e
 46. Marra CM. CSF Tests for the Diagnosis of Neurosyphilis in HIV.
 47. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeling EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1- infected patients. *Aids*. 2008;(December 2007):1145-1151.
 48. Firlag-Burkacka E, Swiecki P, Cielniak I, et al. High frequency of neurosyphilis in HIV-positive patients diagnosed with early syphilis. *HIV Med*. 2016;17(5):323-326. doi:10.1111/hiv.12307
 49. Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis*. 2012;39(6):453-457. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde
 50. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: A systematic review. *Sex Transm Dis*. 2012;39(4):291-297. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824c0e62

51. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR, Imrie A. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2007;7:1-5. doi:10.1186/1471-2334-7-37
52. Willcox RR. Treatment of syphilis. *Bull World Health Organ.* 1981;59(5):655-663. doi:10.1001/jama.2014.13259
53. Xiao Y, Tong M-L, Lin L-R, et al. Serological Response Predicts Normalization of Cerebrospinal Fluid Abnormalities at Six Months after Treatment in HIV-Negative Neurosyphilis Patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):9911. doi:10.1038/s41598-017-10387-x
54. Whiting PF, Rutjes A, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-536.
55. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, y col. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* Nov 10 2003;3:25.
56. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open* 2016;6:e011458. doi:10.1136/bmjopen-2016- 011458
57. Zhu L, Gu X, Peng RR, et al. Comparison of the cerebrospinal fluid (CSF) toluidine red unheated serum test and the CSF rapid plasma reagin test with the CSF Venereal Disease Research Laboratory test for diagnosis of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients in China. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):736-740. doi:10.1128/JCM.02522-13
58. Zheng S, Lin RJ, Chan YH, Ngan CCL. Biological false-positive venereal disease research laboratory test in cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurosyphilis – a case-control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(3):474-481. doi:10.1111/jdv.14681
59. McGeeney. Utility of the FTA-abs Test of Cerebrospinal Fluid in the Diagnosis of Neurosyphilis. *Sex Transm Dis* 1979.
60. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis.* 2012;39(6):453-457. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde
61. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. *J Infect Dis.* 2004;189(3):369-376. doi:10.1086/381227
62. A.F. Luger. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS.* 2000;11(4):224-234. doi:10.1258/0956462001915750
63. Liu LL, Zhang HL, Huang SJ, et al. Assessing cerebrospinal fluid abnormalities in neurosyphilis patients without human immunodeficiency virus infection. *Int*

- Immunopharmacol. 2013;17(4):1120-1124. doi:10.1016/j.intimp.2013.10.008
64. Jiang Y, Chen X, Ma X, Yang Y, Peng F, Hu X. The usefulness of toluidine red unheated serum test in the diagnosis of HIV-negative neurosyphilis. *Sex Transm Dis.* 2011;38(3):244-245. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181f42093
65. Hleche EAH, Wolters EC, Trotsenburg L Van, Eylc RVW Van, Bos JD. CerebrospinalFluid IgG and 1gMIndexes as Indicatorsof Active Neurosyphilis. 1988;34(4):665-667.
66. Gu W, Yang Y, Wu L, Yang S, Ng LK. Comparing the performance characteristics of CSF-TRUST and CSF-VDRL for syphilis: A crossectional study. *BMJ Open.* 2013;3(2):1-5. doi:10.1136/bmjopen-2012-002204
67. Wilcox T, Hirshkowitz A. NIH Public Access. 2015;85(0 1):1-27. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.045.The
68. Davis LE, Schmitt JW. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol.* 1989;25(1):50-55. doi:10.1002/ana.410250108
69. Chen YY, Zhang YF, Qiu XH, et al. Clinical and laboratory characteristics in patients suffering from general paresis in the modern era. *J Neurol Sci.* 2015;350(1-2):79-83. doi:10.1016/j.jns.2015.02.021
70. Chan Y, Yeung KH, Ho HF, et al. Use of cerebrospinal fluid enzyme immunoassay for diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS.* 2014;25(8):571-578. doi:10.1177/0956462413515452
71. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339.